

Die Totalsynthese von Lodopyridon

Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)

dem

Fachbereich Chemie
der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Diplom-Chemiker

Tobias Burckhardt

aus Koblenz

Marburg/Lahn 2013

Vom Fachbereich Chemie

der Philipps-Universität Marburg

(Hochschulkennziffer 1180)

als Dissertation angenommen am: 10.12.2013

Erstgutachter: Prof. Dr. U. Koert

Zweitgutachter: Prof. Dr. P. von Zezschwitz

Eingereicht am: 12.11.2013

Tag der mündlichen Prüfung: 12.12.2013

Tobias Burckhardt

Tabellarischer Lebenslauf

11/08 – 12/13 Promotion, Fachbereich Chemie, Philipps-Universität Marburg

Arbeitsgruppe Prof. Dr. U. Koert, Thema: "Totalsynthese von Lodopyridon"

10/02 – 10/08 Hauptstudium Chemie, Fachbereich Chemie, Philipps-Universität Marburg

Diplomarbeit in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. U. Koert,

Thema: "Untersuchungen zur thiolestervermittelten C-C-Ligation " (Note 1.3)

Abschluss: Diplom-Chemiker (Note 1.4)

10/98 – 10/02 Grundstudium Chemie, Fachbereich Chemie, Philipps-Universität Marburg

Vordiplom (Note 2.2)

11/97 – 08/98 Wehrdienst im Panzergrenadierbataillon 6./342, Koblenz

Tätigkeit als Panzerjäger

08/89 – 06/97 Martin Butzer Gymnasium, Dierdorf Abschluss: Abitur (Note 2.7)

Buchpreis des Fonds der chemischen Industrie

Publikation

Burckhardt, T.; Harms, K.; Koert, U. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4674-4677.

Der experimentelle Teil der vorliegenden Arbeit wurde am Fachbereich Chemie der Philipps-Universität Marburg unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. Ulrich Koert in der Zeit vom Dezember 2009 bis Juli 2012 angefertigt

Danksagung

Herrn Prof. Dr. U. Koert danke ich für die sehr guten Arbeitsbedingungen, die wissenschaftliche Förderung und Unterstützung während der Promotion. Das wöchentliche Syntheseseminar hat meinen fachlichen Horizont deutlich erweitert.

Herrn Prof. Dr. P. von Zezschwitz danke ich für die Übernahme des Zweitgutachtens.

Martina Pfeiffer danke ich herzlich für ihre Hilfe bei sämtlichen organisatorischen Belangen.

Mario Dauber danke ich für die gute Zusammenarbeit während des gemeinsamen Auftragssyntheseprojekts. Ute Düregger danke ich für die Durchführung diverser HPLC-Aufreinigungen.

Den Mitarbeitern der Zentralen Analytikabteilungen des Fachbereichs Chemie der möchte ich mich für die Messung zahlreicher Proben meinen Dank aussprechen. Ich danke Cornelia Mischke, Klaus Pützer, Dr. Roland Wagner, Dr. Xiulan Xie und besonders Gert Häde aus der NMR-Abteilung. Den Herren Radostan Riedel, Michael Marsch und Dr. Klaus Harms danke ich für die Ermittlung verschiedener Kristallstrukturen. Aus der Massenspektrometrischen Abteilung danke ich Natalia Fritzler, Florian Klos, Dr. Uwe Linne und speziell Jan Bamberger.

Bei allen Angehörigen und Ehemaligen der Arbeitsgruppe Koert bedanke ich mich für ein hilfreiches Miteinander, die gute Arbeitsatmosphäre und die gemeinsamen

Unternehmungen. Ein besonderer Dank gebührt den Herren Niels Münster, Jan Roßbach und Jonas Schwaben.

Ich danke meinen Vertiefungsstudenten Jan Roßbach, Su Yu und David Weimer für ihre Beiträge zur Totalsynthese von Lodopyridon während ihrer Vertiefungspraktika.

Ich danke Dr. Ruben Bartholomäus für zahlreiche Gespräche chemischer aber auch nichtchemischer Natur. Unsere Ausflüge in die Fußballhistorie und die gemeinsame „Medizinerverarztung“ haben den Laboralltag bereichert.

Meinem Laborkollegen Dr. André Breuning danke ich für die sehr gute Stimmung im Labor 5249 während unserer gemeinsamen Zeit. Fachlich und menschlich hat die Chemie zwischen uns gestimmt.

Bei meiner Laborkollegin Eva Schäfer möchte ich mich für die harmonische Zusammenarbeit während der Anfertigung ihrer Masterarbeit bedanken. Heimat verbindet.

Ich danke herzlich meinen Eltern und meiner Großmutter für ihre moralische aber auch finanzielle Unterstützung während meines Studiums.

Liebe Petra, zusammen sind wir um die halbe Welt gereist und haben so viel miteinander erlebt. Ich danke Dir von ganzem Herzen für Deine Unterstützung und für die schöne gemeinsame Zeit.

Abkürzungsverzeichnis

Å	Ångström
Ac	Acetyl
act	activity
aq	aqueous
ar	aromatisch
b	breit
ber.	berechnet
Bn	Benzyl
Boc	Di- <i>tert</i> -butyldicarbonat
Bu	Butyl
calcd	berechnet
COSY	¹ H- ¹ H-correlated spectroscopy
C _q	quartäres Kohlenstoffatom
CuTC	Kupfer(I)thiophen-2-carboxylat
DC	Dünnschichtchromatogramm
DHP	Dihydropyran
DIPEA	Diisopropylamin
DMAP	4-(<i>N,N</i> -Dimethylamino)-pyridin
DMEDA	<i>N,N'</i> -Dimethylethylendiamin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
dppf	1,1'- <i>bis</i> (Diphenylphosphino)ferrocen
EDC·HCl	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid hydrochlorid
eq	Äquivalent
ESI	Elektronensprayionisation
EtOAc	Ethylacetat
FT-IR	Fouriertransformierte Infrarotspektroskopie
GCMS	Gaschromatographie Massenspektrometrie
h	Stunde
HMBC	¹ H- ¹³ C-Heteronuclear multiple bond correlation
HMQC	¹ H- ¹³ C-Heteronuclear multiple quantum correlation
HOAc	Essigsäure
HOBt	1-Hydroxybenzotriazol
HR-MS	Hochaufgelöste Massenspektrometrie
Hz	Hertz
Imid	Imidazol

<i>J</i>	Kopplungskonstante
LDA	Lithiumdi <i>is</i> opropylamid
M	mol · Liter ⁻¹
m.p.	Schmelzpunkt
<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl
mL	Milliliter
<i>m/z</i>	Masse pro Ladung
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NfF	Nonafluorobutansulfonylfluorid
NMR	Kernresonanzspektroskopie
NOESY	Nuclear-Overhauser-effekt spectroscopy
Pin	Pinacolato
Piv	Pivaloyl
ppm	parts per million
py	Pyridin
quant.	quantitativ
R _f	Retentionsfaktor
rt	Raumtemperatur
sat.	saturated
TBAF	<i>tetra</i> -Butylammoniumfluorid
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
TES	Triethylsilyl
Tf	Trifluoromethansulfonyl
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyran
TLC	thin layer chromatography
TMS	Trimethylsilyl
$\tilde{\nu}$	Wellenzahl

Inhaltsverzeichnis

1. Lodopyridon.....	1
2. Literaturüberblick.....	3
2.1 <i>Patts</i> Totalsynthese von WS 75624 B.....	3
2.2 <i>Bachs</i> Totalsynthese von WS 75624 A.....	5
2.3 <i>Moody's</i> Totalsynthese von Lodopyridon.....	8
2.4 Kupfer(I)vermittelte C _(aryl) -S Bindungsknüpfung	11
3. Zielsetzung	13
4. Retrosynthetische Analyse	13
5. Synthesedurchführung	16
5.1 Aufbau des Pyridonbausteins ausgehend von Kojisäure	16
5.2 Funktionalisierung an C6.....	18
5.3 Funktionalisierung an C3.....	20
5.4 Fertigstellung des Pyridonbausteins.....	22
5.5 Synthese der Thiazolseitenkette via Nitril 46	23
5.6 <i>Hantzsche</i> -Thiazolsynthese zum Aufbau von Hydroxythaizol 69	26
5.7 Synthese der Thiazolseitenkette via Kreuzkupplungssequenz.....	27
5.8 Kupplung der Molekülhälften und Abschluss der Synthese	29
6. Zusammenfassung.....	34
7. Summary	37
8. Experimenteller Teil.....	40
8.1 Allgemeine Bedingungen	40
8.2 Chromatographie	41

8.3 Messung physikalischer Daten	42
8.4 Totalsynthese von Lodopyridon.....	44
8.5 Kristallstrukturdaten	99
9. Literaturverzeichnis.....	117

1. Lodopyridon

Im Jahr 2009 isolierten *W. Fenical et al.* aus Sedimentproben des La Jolla Meeresgrabens in Südkalifornien Actinomyceten des Stamms CNQ490. Aus dieser zu der Gattung der *Saccharomonospora* gehörenden Bakterienart konnte nach Fermentation der Sekundärmetabolit Lodopyridon (**1**) erhalten werden.^[1]

Aufgrund des niedrigen Wasserstoff-Kohlenstoffverhältnisses konnte die Struktur von **1** nicht alleine durch Auswertung von NMR-Daten gelöst werden. Die Strukturauflösung erfolgte durch eine Röntgenstrukturanalyse eines Einkristalls.^[1]

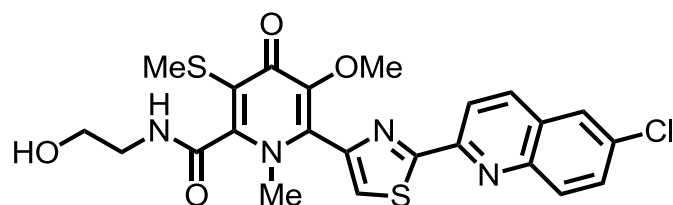
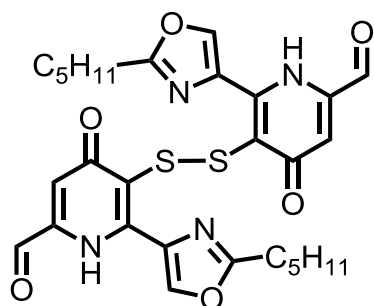


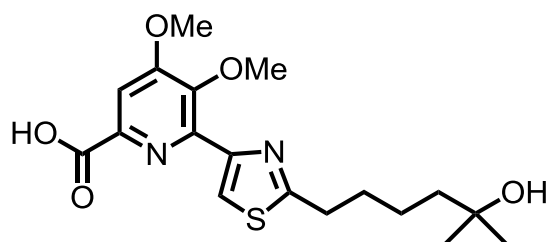
Abbildung 1: Lodopyridon (**1**).

Das Alkaloid Lodopyridon (**1**) besitzt ein einzigartiges Kohlenstoffgerüst, welches sich aus einem Ethanolamin-, einem thiomethylsubstituierten 4-Pyridon-, einem Thiazol und einem Chlorchinolinbaustein zusammensetzt. Im Besonderen die 4-Pyridoneinheit ist höchst selten in Naturstoffen zu finden. Bislang konnten weniger als 20 Beispiele solcher 4-Pyridone aus Pflanzen oder Pilzen isoliert werden.^[1] Das einzige bekannte aus einem Bakterium stammende 4-Pyridon ist das aus einem α -Proteobakterium isolierte B-90063 (**2**).^[2]

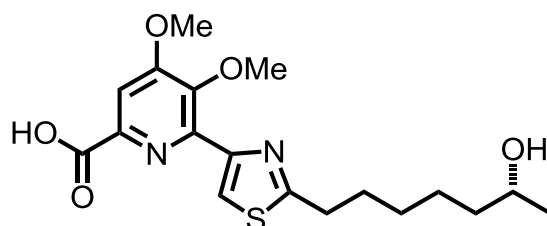
Die Moleküle mit der größten Ähnlichkeit zu **1**, die ebenfalls aus einem Actinomyceten stammen, sind WS 75624 A (**3**) und WS 75624 B (**4**), welche aus *Saccharothrix* sp. 75624 isoliert werden konnten.^[3,4]



B-90063 (2)



WS75624 A (3)



WS75624 B (4)

Abbildung 2: Mit **1** strukturverwandte Moleküle.

Das durch Extraktion gewonnene Lodopyridon (**1**) wurde auf seine biologische Aktivität untersucht. Es zeigte sich zwar keine antibiotische Wirkung gegen methicillinresistente *Staphylococcus aureus*, bei *in vitro* Untersuchungen konnte allerdings eine schwache Zytotoxizität gegenüber humanen Dickdarmkrebszellen der Linie HTC-116 mit einem IC_{50} -Wert von $3.6 \mu M$ nachgewiesen werden.^[1]

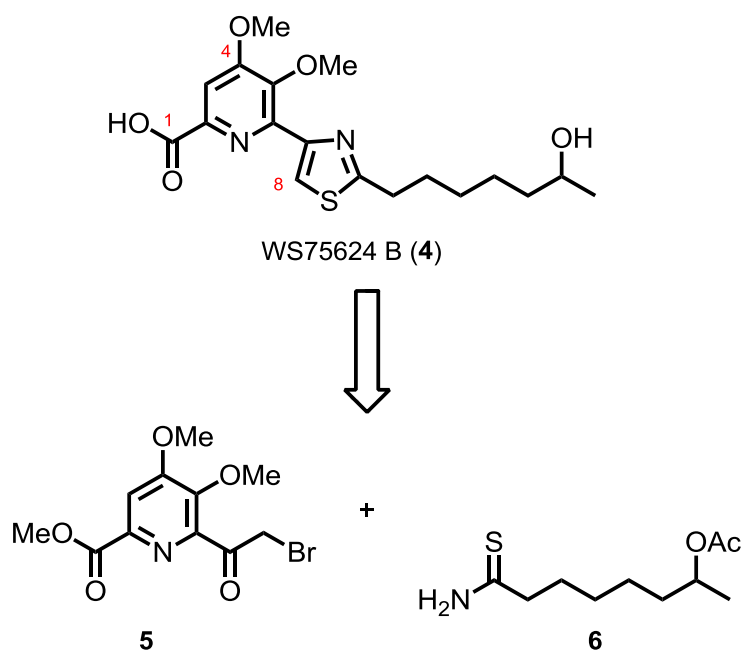
Seine biologische Aktivität, aber mehr noch das neuartige Strukturmotiv des 4-Pyridons mit fünf unterschiedlichen Substituenten, machen Lodopyridon (**1**) zu einem interessanten synthetischen Ziel.

2. Literaturüberblick

Die im Jahre 1995 von *Okuhara et al.* aus *Saccharothrix* sp. No. 75624 isolierten Naturstoffe WS 75624 A (**3**) und WS 75624 B (**4**) enthalten wie Lodopyridon (**1**) ein 2,4-disubstituiertes Thiazol, das an einen 4-Hydroxypyridinkörper gebunden ist.^[3,4] Aufgrund dieser strukturellen Ähnlichkeit soll deren Erstsynthese hier kurz analysiert werden.

2.1 Patts Totalsynthese von WS 75624 B

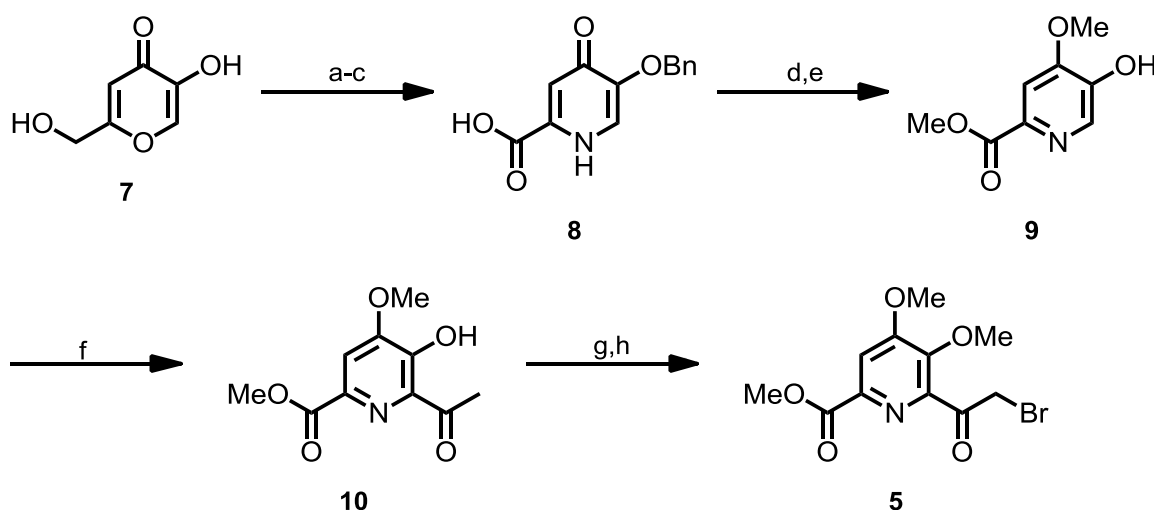
Die erste Totalsynthese von WS 75624 B (**4**) berichteten *Patt et al.* 1997.^[5] Die Retrosynthese beruht auf einer *Hantzschen*-Thiazolsynthese zwischen Bromid **5** und Thioamid **6**. Die längste lineare Sequenz der Synthese besteht aus 10 Stufen. WS 75624 B (**4**) wurde in einer Gesamtausbeute von 0,6% erhalten.



Schema 1: Patts Retrosynthese von WS75624 B (**4**).

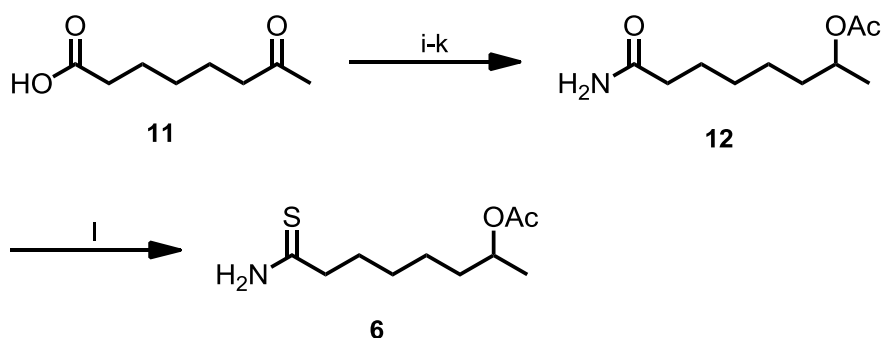
Kojisäure (**7**) wurde regioselektiv an C2 als Benzylether geschützt und der primäre Alkohol mit CrO_3 zur Säure oxidiert. Durch Reaktion mit Ammoniak konnte

Pyridon **8** erhalten werden. Mit TMS-Diazomethan wurde der Sauerstoff an C4 und die Carboxylgruppe methyliert. Die Spaltung des Benzylethers mit Wasserstoff unter Palladiumkatalyse lieferte Pyridin **9**. Keton **10** wurde über eine radikalische Acylierung aufgebaut. Die Methylierung der Hydroxyfunktion mit TMS-Diazomethan und α -Bromierung des Ketons ergaben Bromid **5**.



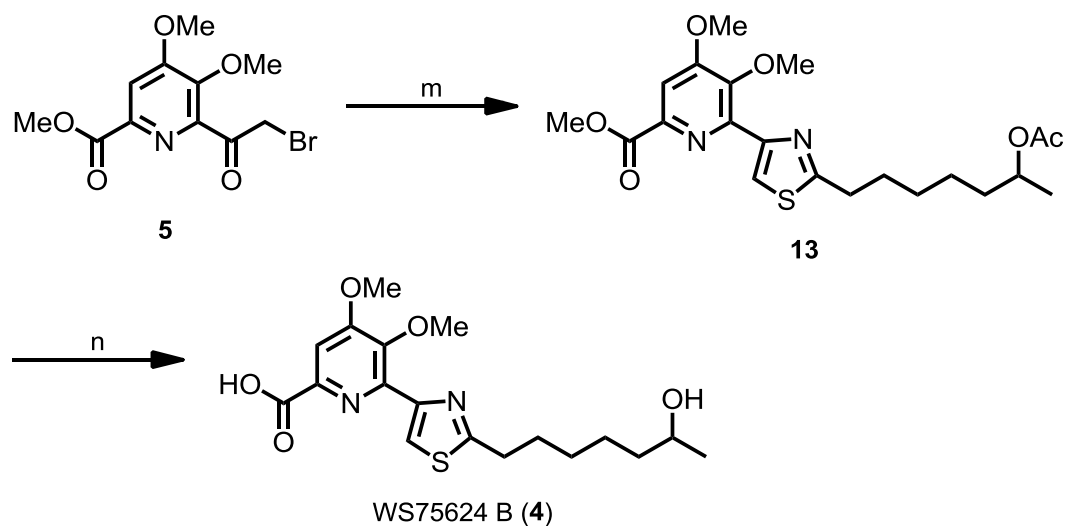
Schema 2: a) NaOMe, BnCl, 70%; b) CrO₃, 63%; c) NH₃, 100%; d) TMSCHN₂, 54%; e) H₂, Pd/C, 97%; f) H₃CCHO, *t*BuOOH, FeSO₄, 30%; g) TMSCHN₂, 49%; h) PyH·Br₃, 75%.

Ketocarbonsäure **11** wurde mit Oxalylchlorid aktiviert und mit Ammoniak umgesetzt. Selektive Reduktion des Ketons und Acylierung des resultierenden Alkohols lieferte Amid **12**. Mit Lawesson-Reagenz wurde Amid **12** in Thioamid **6** überführt.



Schema 3: i) (COCl)₂, NH₃, 88%; j) NaBH₄, 65%; k) Ac₂O, 89%; l) Lawesson-Reagenz, 60%.

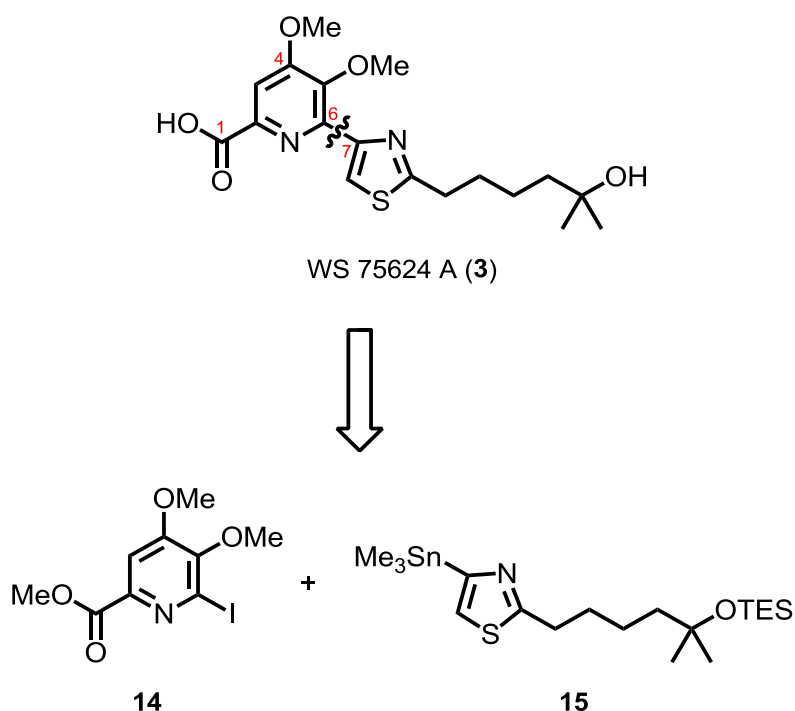
Bromid **5** wurde mit Thioamid **6** in einer *Hantzsch*-Reaktion zum geschützten WS75624 B **13** umgesetzt. Durch alkalische Esterhydrolyse mit NaOH wurde der Naturstoff WS75624 B (**4**) erhalten.



Schema 4: m) **6**, 33%; n) NaOH, 71%.

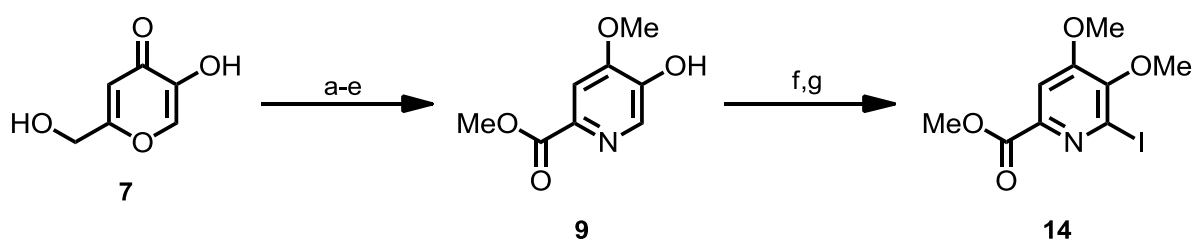
2.2 Bachs Totalsynthese von WS 75624 A

Die erste Totalsynthese von WS 75624 A (**3**) gelang *Bach et al.* 2002.^[6] Der zentrale retrosynthetische Schnitt erfolgt zwischen C6 und C7. Durch eine *Stille*-Kupplung wurde 2-Iodpyridin **14** mit Stannan **15** gekuppelt. Die längste lineare Sequenz der Synthese besteht aus 10 Stufen bei einer Gesamtausbeute von 11%.



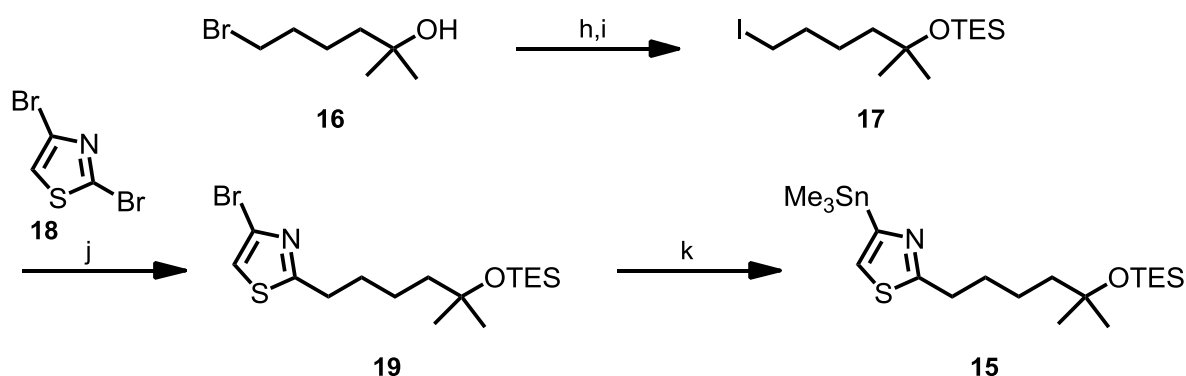
Schema 5: Bachs Retrosynthese von WS 75624 A.

Ausgehend von Kojisäure (7) wurde in fünf Stufen Hydroxypyridin **9** nach der Vorschrift von *Patt*^[5] aufgebaut. Der vinylische Alkohol wurde als Benzylether geschützt, der primäre Alkohol unter *Jones*-Bedingungen zur Säure oxidiert. Nach der Überführung des Pyrons in das Pyridon wurde mit TMS-Diazomethan verestert und gleichzeitig der Methylether an C4 aufgebaut. Nach hydrogenolytischer Spaltung des Benzylethers wurde Hydroxypyridin **9** erhalten. Durch Reaktion mit Iod gefolgt von einer Umsetzung mit Methyljodid wurde der Aufbau des kupplungsfähigen Iodpyridins **14** abgeschlossen.



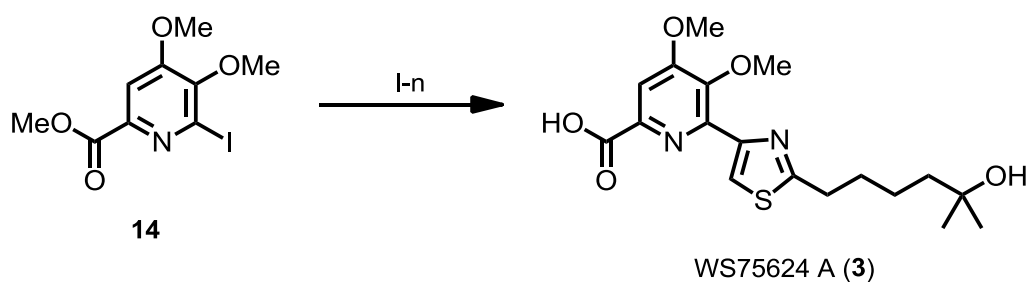
Schema 6: a) NaOMe, BnCl; b) CrO₃; c) NH₃; d) TMSCHN₂; e) H₂, Pd/C, keine Angabe der Ausbeute; f) I₂, K₂CO₃; g) MeI, K₂CO₃, 68% über 2 Stufen.

Alkohol **16** wurde als TES-Ether geschützt, und das Bromid in einer *Finkelstein*-Reaktion zum Iodid **17** umgesetzt. Halogen-Metall-Austausch, Transmetallierung auf Zink und regioselektive Kreuzkupplung mit 2,4-Dibromthiazol (**18**) lieferte 4-Bromthiazol **19**. Durch erneuten Halogen-Metall-Austausch gefolgt von einer Umsetzung mit Trimethylzinnchlorid wurde Stannan **15** aufgebaut.



Schema 7: h) TESOTf, 2,6-Lutidin; i) NaI, 79% über 2 Stufen; j) *t*-BuLi, ZnCl₂, **18**, Pd₂(dba)₃, dppf, 85%; k) *t*-BuLi, Me₃SnCl, quant.

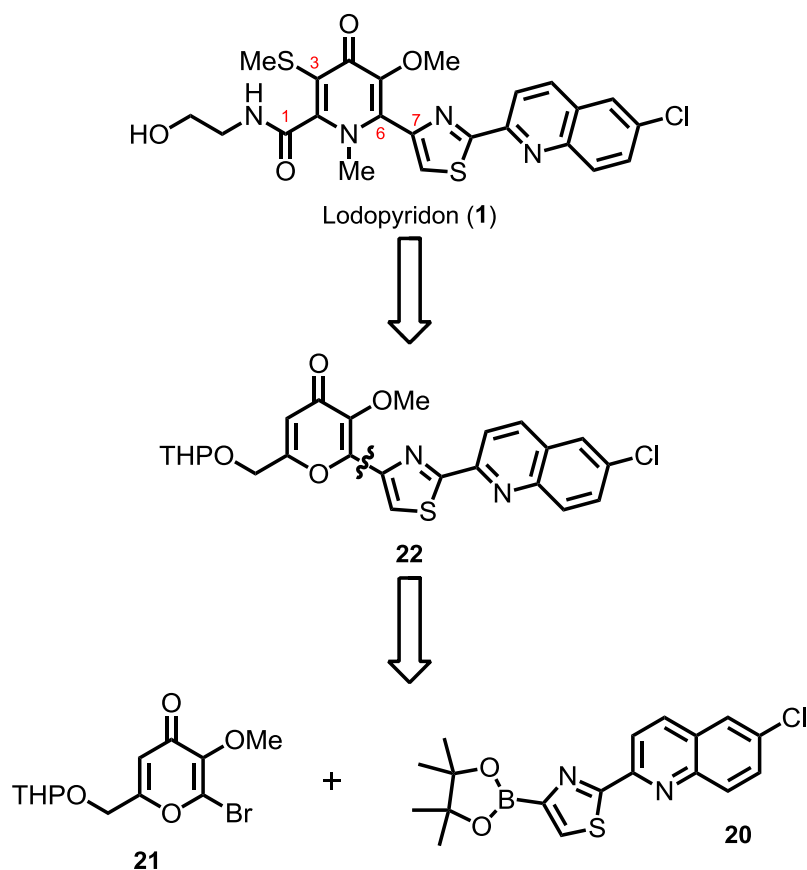
Die Synthese wurde durch die *Stille*-Kupplung des Stannans **15** mit Iodpyridin **14**, anschließender Entschützung der TES-Schutzgruppe und Verseifung des Esters zum fertigen Naturstoff **3** abgeschlossen.



Schema 8: l) **15**, PdCl₂(PPh₃)₂, 75%; m) HF·Pyridin; n) NaOH, 92% über 2 Stufen.

2.3 Moodys Totalsynthese von Lodopyridon.

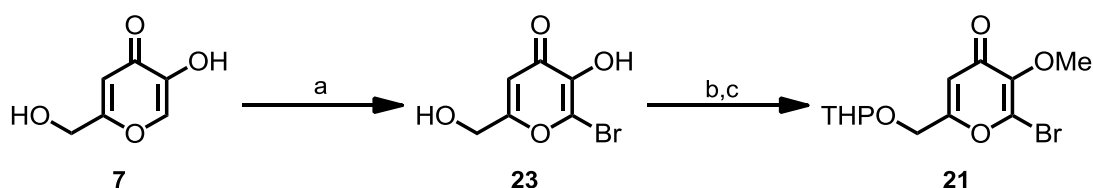
Bei Moodys Totalsynthese von Lodopyridon (**1**) erfolgte der retrosynthetische Schnitt zwischen C6 und C7 (siehe Schema 9).^[7] Die Thiazolchinolinseitenkette **20** wurde durch eine *Suzuki-Miyaura*-Kupplung mit dem Bromid **21** zum Pyron **22** verknüpft. Die Umsetzung zum Pyridon sowie der Aufbau der Funktionalität an C1 und C3 wurden erst nach der Kupplung mit der Seitenkette durchgeführt. Der Aufbau von Lodopyridon (**1**) erfolgt in einer Sequenz von 15 linearen Stufen mit einer Gesamtausbeute von 1,9%.



Schema 9: Moodys Retrosynthese von Lodopyridon.

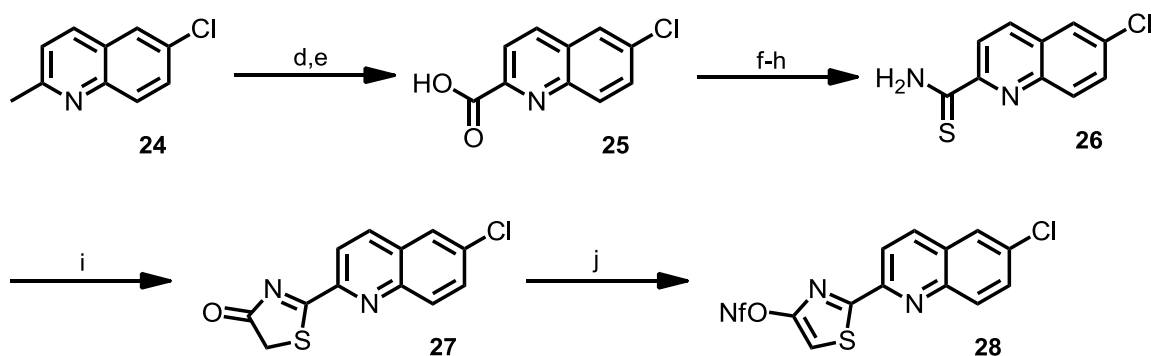
Das für die Kupplung mit Boronsäureester **20** vorgesehene Pyron **21** wurde ausgehend von Kojisäure (**7**) aufgebaut. Kojisäure (**7**) wurde mit Brom zu Bromid **23** umgesetzt. Die Reaktion erfolgte regioselektiv an C6. Der primäre Alkohol wurde

mit DHP als Acetal geschützt und die Hydroxyfunktion an C5 mit Me₂SO₄ zu Methylether **21** umgesetzt.



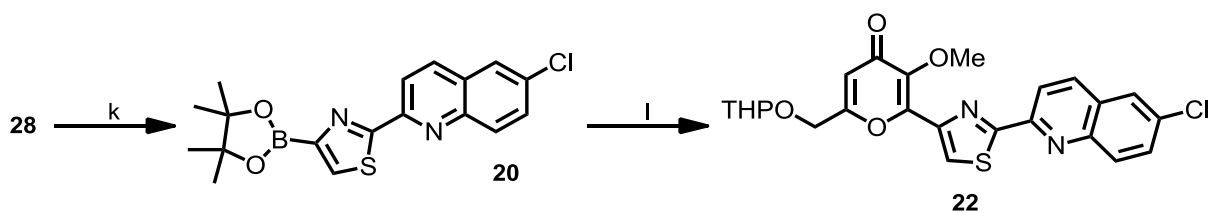
Schema 10: a) Br₂, 55%; b) DHP, 99%; c) Me₂SO₄, 55%.

Der Aufbau der Thiazolchinolinseitenkette **20** begann mit der zweistufigen Oxidation von 6-Chlor-2-methylchinolin (**24**) zur Carbonsäure **25** durch SeO₂ und einer sich anschließenden *Pinnick*-Oxidation. Carbonsäure **25** wurde mit Thionylchlorid aktiviert, mit Ammoniak umgesetzt und mit *Lawesson*-Reagenz in Thioamid **26** überführt. In einer *Hantzsch*-Thiazolsynthese wurde mit Bromessigsäuremethylester Thiazolin-4-on (**27**) aufgebaut, welches mit Nonafluorbutylsulfonylfluorid zu Nonaflat **28** reagierte.



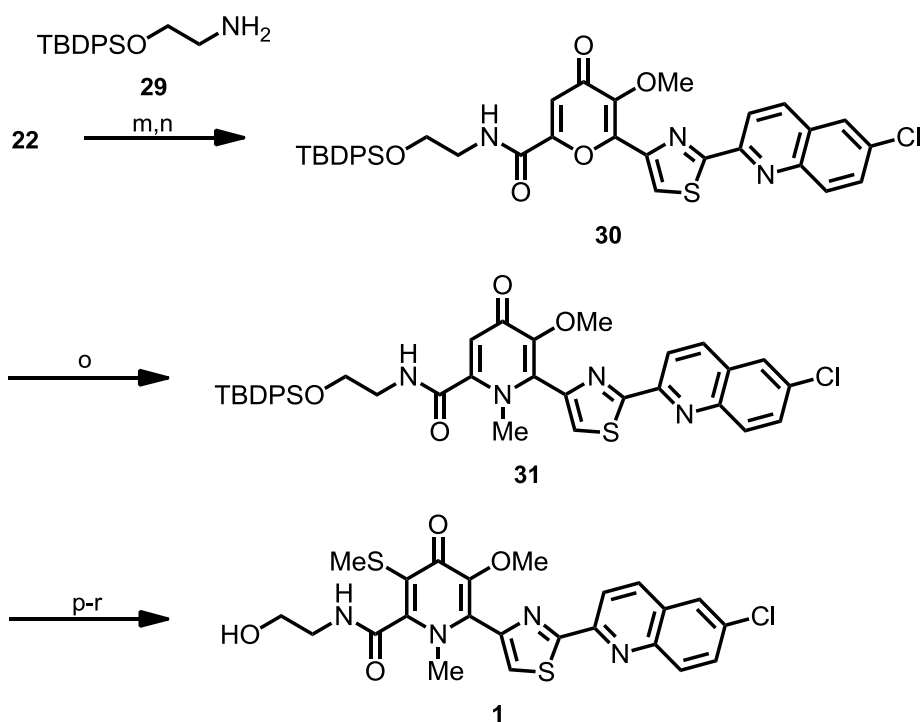
Schema 11: d) SeO₂, 98%; e) NaClO₂, 99%; f) SOCl₂; g) NH₃, 78% über 2 Stufen); h) *Lawesson*-Reagenz, 67%; i) Bromessigsäuremethylester, 99%; j) NfF, 61%.

Nonaflat **28** wurde mit *bis*-Pinacolatodiboron und Pd(dppf)Cl₂ in Boronsäureester **20** überführt, der in einer *Suzuki-Miyaura*-Kupplung mit Bromid **21** Pyron **22** ergab.



Schema 12: k) (BPin)₂, Pd(dppf)Cl₂, 87%; l) **21**, Pd(dppf)Cl₂, 92%.

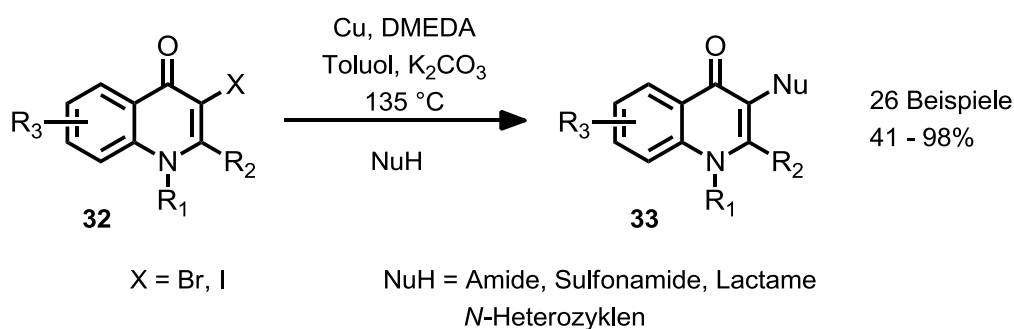
Die THP-Schutzgruppe des Pyrons **22** wurde sauer gespalten, dann einstufig unter von *Taylor* modifizierten *Corey-Ganem-Gilman*-Bedingungen^[8] mit TBDPS-geschütztem Ethanolamin **29** das Amid an C1 aufgebaut. Amid **30** wurde mit Methylamin in Pyridon **31** überführt. Die Funktionalisierung an C3 mit PyH·Br₃ gefolgt von der Umsetzung mit NaSMe lieferte nach finalem Entschützen mit HF·Pyridin Lodopyridon (**1**).



Schema 13: m) HCl, 99%; n) **29**, NaCN, MnO₂, 92%; o) MeNH₂, 27%;
p) PyH·Br₃, 99%; q) NaSMe, 33%; r) HF·Pyridin, 99%.

2.4 Kupfer(I)vermittelte C_{Aryl}-S Bindungsknüpfung

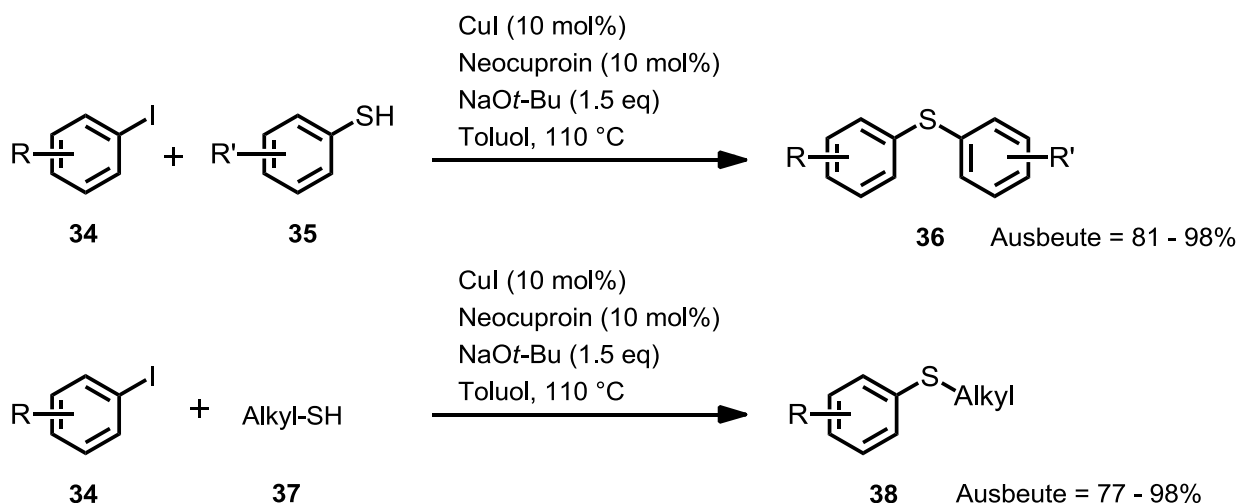
2011 berichteten *Messaoudi* und *Alami et al.* von einer kupferkatalysierten Reaktion vom *Ullmann*-Typ, um Stickstoffnucleophile in α -halogenierte Benzopyridone einzuführen.^[9] Da Substrate des Typs **32** eine große strukturelle Ähnlichkeit mit dem Pyridongerüst von Lodopyridon (**1**) aufweisen, ist der Ansatz naheliegend dessen Thiomethylgruppe kupferkatalysiert einzuführen.



Schema 14: Kupferkatalysierte Reaktion von *N*-Nucleophilen mit α -halogenierten Benzopyridonen.

Obwohl C_{Aryl}-S Bindungen präparativ von Bedeutung sind und beispielsweise in einer Reihe von Medikamenten vorkommen,^[10] wurde deren übergangsmetallvermittelte Bildung bislang erheblich weniger untersucht als die von C_{Aryl}-N oder C_{Aryl}-O.^[11,12] Die hohe Reaktivität der Schwefelfunktionalität, besonders deren koordinierende Eigenschaften, können einen Katalysator desaktivieren und so einen Katalysezyklus unterbinden.^[13] Trotzdem sind eine Reihe Pd-^[14] oder Ni-katalysierter^[15] C-S Bindungsknüpfungen beschrieben worden. Besonders der kupferkatalysierte Aufbau von C_{Aryl}-S Bindungen wurde in den letzten Jahren intensiv untersucht.^[16,17]

Venkataraman et al. berichteten 2002 eine Methode, um C_{Aryl}-S Bindungen aus Aryliodiden durch Kupfer(I)iodid mit einem Neocuproin-Liganden aufzubauen. Erstmals wurde hier die Kupplung von Aryliodiden **34** mit Alkylthiolen **37** beschrieben.^[18]

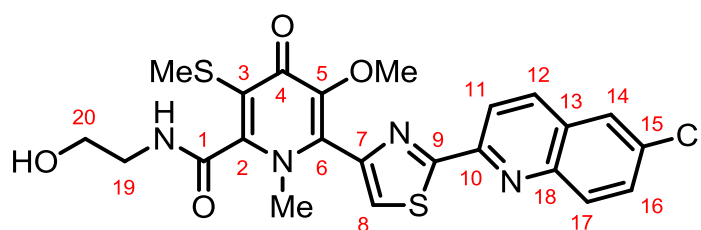


Schema 15: Protokoll zur CuI vermittelten C_(aryl)-S Bindungsknüpfung.

Ebenfalls 2002 berichteten *Buchwald* und *Kwong* eine Methode zur C_{Aryl}-S Bindungsknüpfung.^[19] Unter Verwendung von Ethylenglycol als Ligand und Kaliumcarbonat als Base konnten unter CuI-Katalyse Aryliodide mit Aryl- oder Alkylthiolen gekuppelt werden. Die Reaktionen wurden in *iso*Propanol als Lösungsmittel durchgeführt. Diese Methode zeichnet sich durch eine hohe Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen in den Substraten aus. Durch die Wahl geeigneter Liganden und Basen können die Kupplungsreaktionen für spezielle Probleme optimiert werden. In der Naturstoffsynthese sind diese kupfervermittelten Kupplungsreaktionen des *Ullmann*-Typs bislang noch nicht etabliert.

3. Zielsetzung

Im Rahmen dieser Arbeit sollte eine konvergente Synthese zur Darstellung von Lodopyridon (**1**) entwickelt werden. Der synthetische Anspruch lag in der Synthese des Pyridonkörpers mit fünf unterschiedlichen Substituenten.



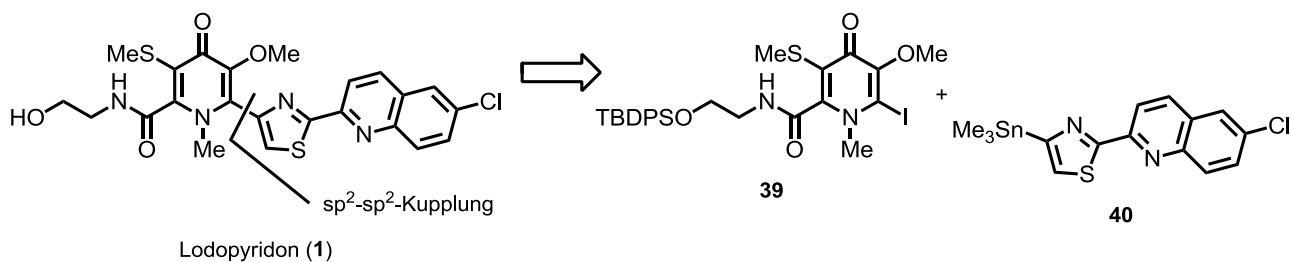
Lodopyridon (**1**)

Abbildung 3: Zielmolekül mit Nummerierung der C-Atome nach *Fenical*.^[1]

Um die Totalsynthese zu realisieren, musste eine Methode entwickelt werden um den Thioether in die C3 Position des Pyridonsystems einzuführen. Ein weiteres synthetisches Teilziel bestand in der Verknüpfung der Thiazolchinolinseitenkette mit dem α -N-alkyliertem, *ortho*-methoxy substituiertem Pyridon.

4. Retrosynthetische Analyse

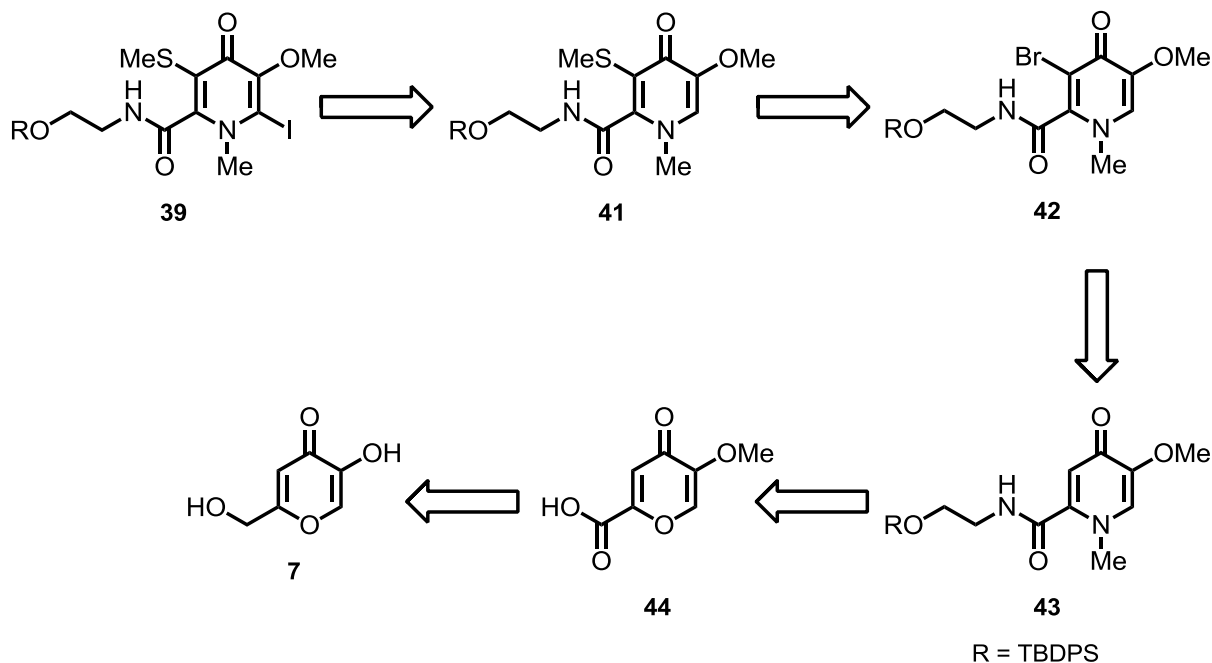
Die angestrebte Totalsynthese beruht auf einer sp²-sp²-Kupplung des Pyridonsystems mit der Thiazolchinolinseitenkette. Hierdurch wird das Lodopyridon (**1**) in zwei, etwa gleich schwere Bausteine aufgeteilt, und eine hohe Konvergenz der Synthese erreicht. Die Bindungsknüpfung sollte durch eine palladiumkatalysierte Kreuzkupplung, beispielsweise nach *Stille*,^[20] oder kupferkatalysiert nach *Liebeskind*^[21] erfolgen. Der Kupplung liegen Iodpyridonbaustein **39** und das Trimethylstannan **40** zu Grunde.



Schema 16: Retrosynthese von Lodopyridon (1).

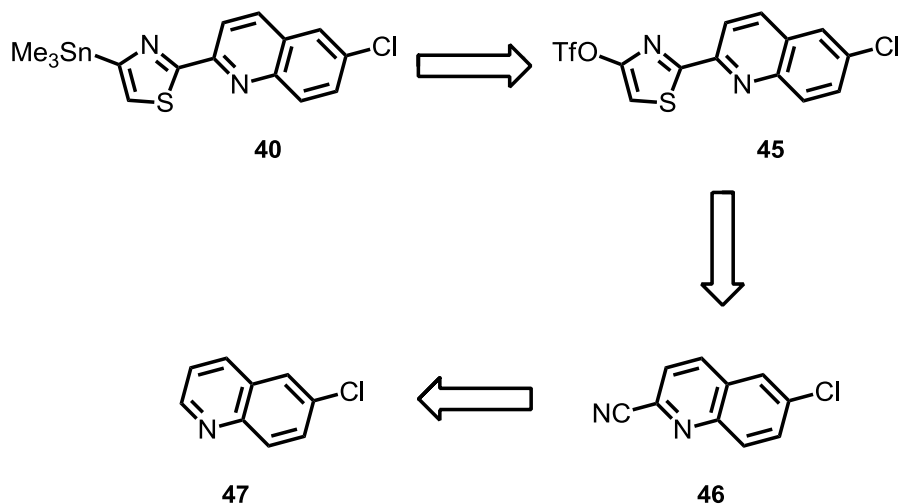
Nach Abspalten der Schutzgruppe des Alkohols an der Ethanolaminseitenkette als finalem Schritt, sollte Lodopyridon (1) erhalten werden.

Der kupplungsfähige Iodpyridonbaustein **39** lässt sich auf 3-Thiomethylpyridon **41** zurückführen. Im Schlüsselschritt der Synthese des Pyridongerüsts soll durch eine Substitution am sp^2 -Kohlenstoff in α -Position zur Ketogruppe der Thiolether **41** aus Brompyridon **42** gewonnen werden. Hierzu soll eine regioselektive Funktionalisierung des Pyridons **43** an der C3 Position durchgeführt werden. Pyridon **43** lässt sich auf Komensäuremethylether (**44**) zurückführen der in zwei literaturbekannten Stufen aus Kojisäure (**7**) hergestellt werden kann.^[22,23]



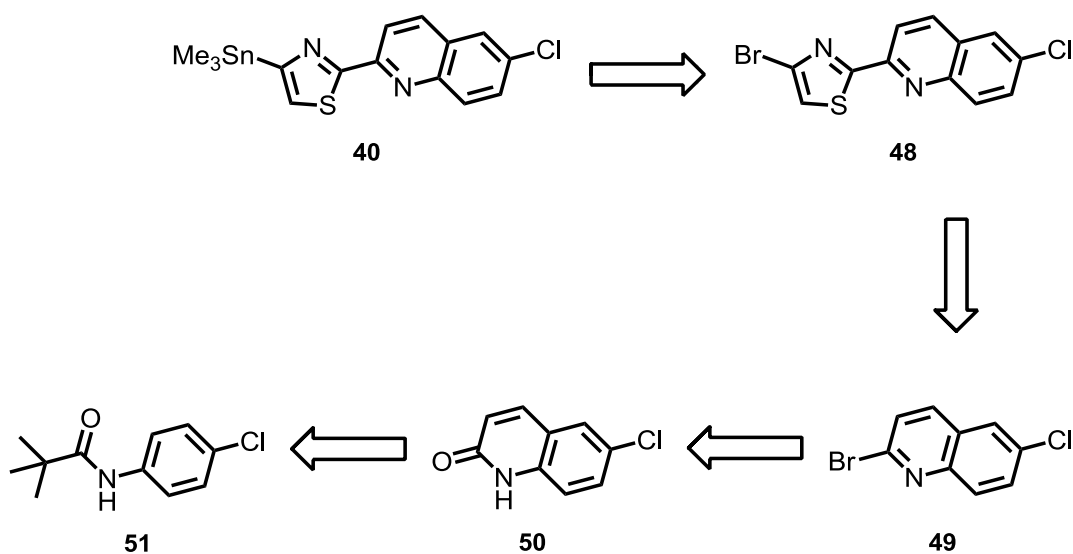
Schema 17: Retrosynthese des Pyridonbausteins.

Trimethylstannan **40**, lässt sich auf Triflat **45** zurückführen, welches sich einstufig aus Nitril **46** aufbauen lassen sollte. Diesem liegt käufliches 6-Chlorchinolin (**47**) zugrunde.^[24]



Schema 18: Retrosynthese des Trimethylstannan **40**.

Trimethylstannan **40** lässt sich alternativ auf Bromthiazolchinolin **48** zurückführen, das aus 2-Brom-6-chlorchinolin (**49**) und 2,4-Dibromthiazol (**18**) durch eine regioselektive Kreuzkupplung hergestellt werden kann. 2-Brom-6-chlorchinolin (**49**) kann auf 6-Chlorchinolin-2-on (**50**) zurückgeführt werden, welches in drei literaturbekannten Stufen aus 4'-Chlorpivaloanilid (**51**) herstellbar ist.^[25]

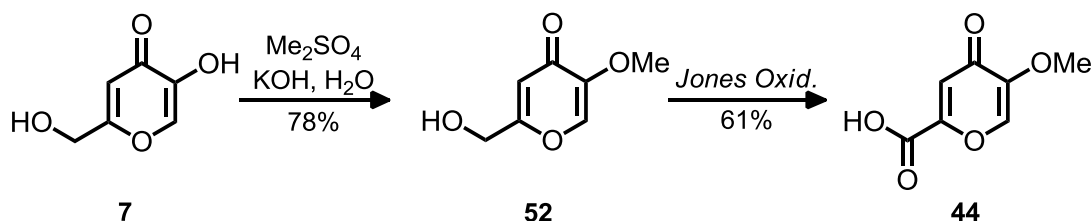


Schema 19: Alternative Retrosynthese zum Trimethylstannan **40**.

5. Synthesedurchführung

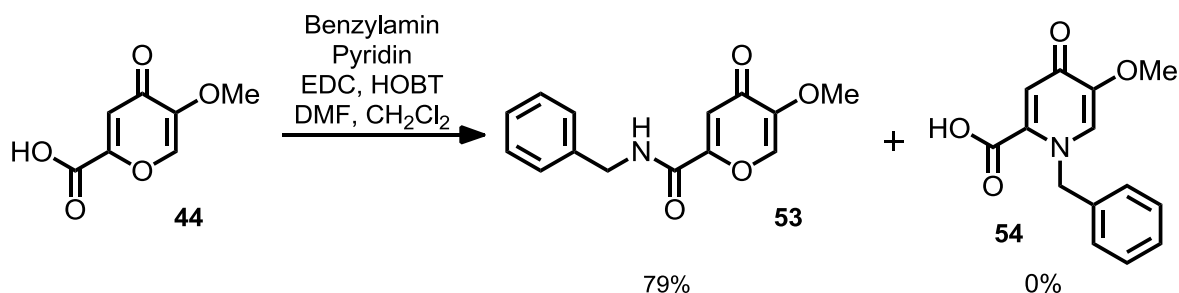
5.1 Aufbau des Pyridonbausteins ausgehend von Kojisäure

Ausgehend von den retrosynthetischen Überlegungen, die in Kapitel 4 beschrieben wurden, sollte die Totalsynthese von Lodopyridon (**1**) erfolgen. Hierzu wurde käufliche Kojisäure (**7**) mit Dimethylsulfat selektiv zu **52** methyliert.^[22] Die Oxidation des primären Alkohols mit Cr(VI) nach einem Protokoll von *Becker*^[23] lieferte Komensäuremethylether **44**. Bedingt durch die hohe Polarität, wies Carbonsäure **44** eine schlechte Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln auf.



Schema 20: Synthese von Komensäuremethylether (**44**).

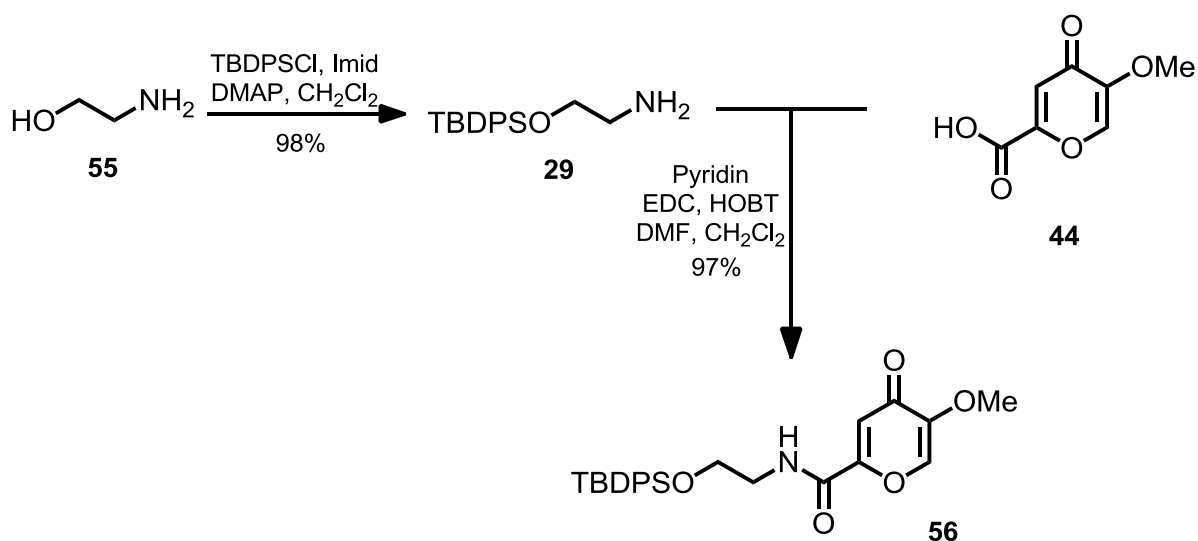
Um geeignete Bedingungen zum Aufbau der Amidseitenkette zu ermitteln wurde die Carbonsäure **44** mit Benzylamin unter Verwendung von EDC und HOBT zu **53** gekuppelt. Es sollte geprüft werden, ob unter diesen Reaktionsbedingungen die literaturbekannte Insertion von primären Aminen in den Pyronring auftritt.^[26]



Schema 21: Synthese des Komensäureamids **54**.

Durch die Reaktionsführung mit Aktivierung der Carbonsäure **44** und Zugabe des Benzylamins im geringen Unterschuss wurde die Kondensationsreaktion von **44** zu Pyridon **54** unterdrückt.

Es folgte der Aufbau der Ethanolaminseitenkette. Hierzu wurde Ethanolamin (**55**) mit TBDPS-Cl zu **29** umgesetzt.^[27] Die TBDPS-Schutzgruppe wurde gewählt, um die Löslichkeitseigenschaften der nachfolgenden Stufen zu verbessern, und die Reaktionskontrolle durch erhöhte UV-Aktivität zu erleichtern. Die Kupplung konnte unter analogen Bedingungen zum Testsystem durchgeführt werden und lieferte das Pyron **56** in exzellenter Ausbeute.



Schema 22: Synthese des Pyrons **56**.

Von Pyron **56** konnten Kristalle erhalten und eine Kristallstrukturanalyse durchgeführt werden.

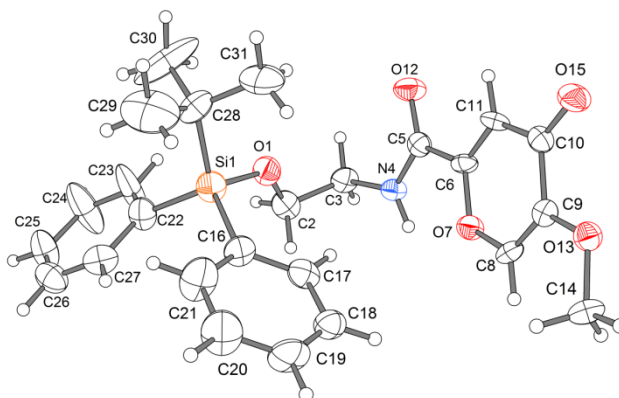
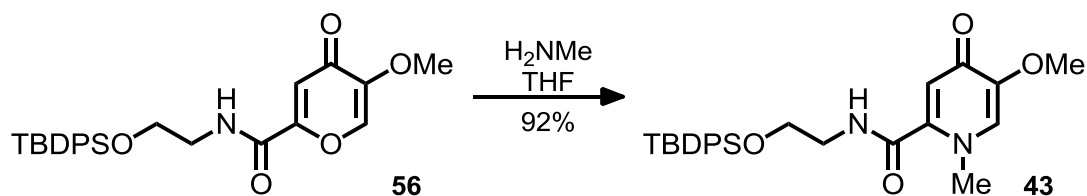


Abbildung 4: Kristallstrukturbild des Pyrons **56**.

Die Insertionsreaktion von primären Aminen in Pyrone wurde ausgenutzt um Pyron **56** in Pyridon **43** zu überführen.^[26] Amid **56** wurde hierzu in THF aufgenommen und mit wässriger Lösung von Methylamin bei RT gerührt. Die Umsetzung erfolgte in sehr guten Ausbeuten.

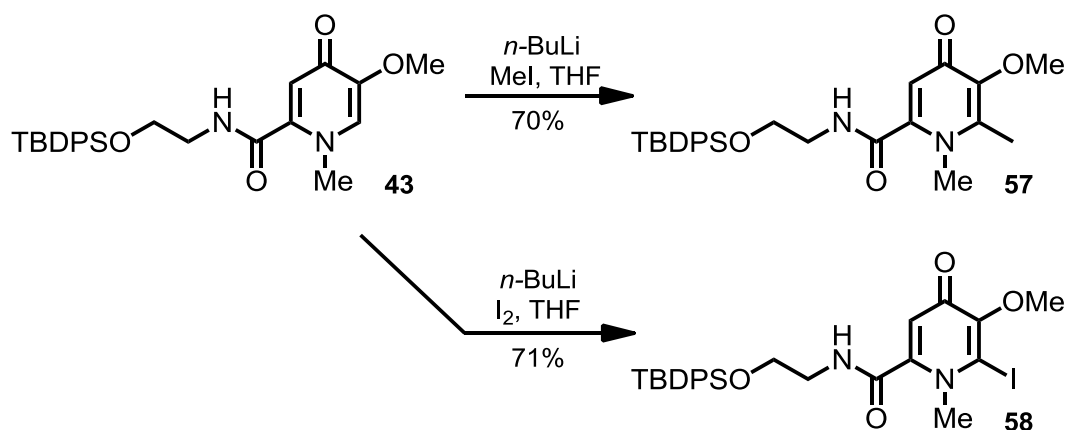


Schema 23: Synthese des Pyridons **43**.

Nach dem Einführen der Methylamingruppe waren bereits drei der fünf benötigten Substituenten an Pyridon **43** installiert. Die unsubstituierten Positionen verblieben an C3 bzw. C6, diese mussten in den folgenden Schritten differenziert werden.

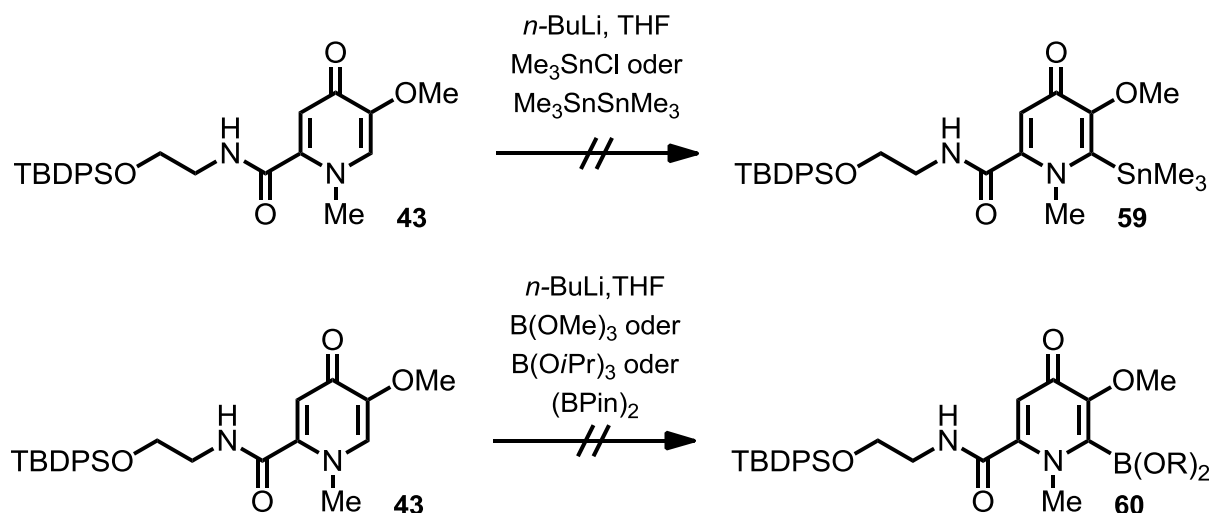
5.2 Funktionalisierung an C6

Die Lithiierung von symmetrischen 4-Pyridonen und deren Umsetzung mit C-Elektrophilen wurde bereits 1988 von *Joule et al.* untersucht.^[28] Es wurde eine regioselektive Reaktion der Pyridone an C2 festgestellt.^[28] Wurde Pyridon **43** mit *n*-BuLi deprotoniert und bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit Elektrophilen umgesetzt, konnte eine selektive Reaktion an C6 beobachtet werden. Auf diese Weise konnte ein Methylpyridon **57** bzw. ein Iodderivat **58** synthetisiert werden.



Schema 24: Funktionalisierung des Pyridons **43** an C6.

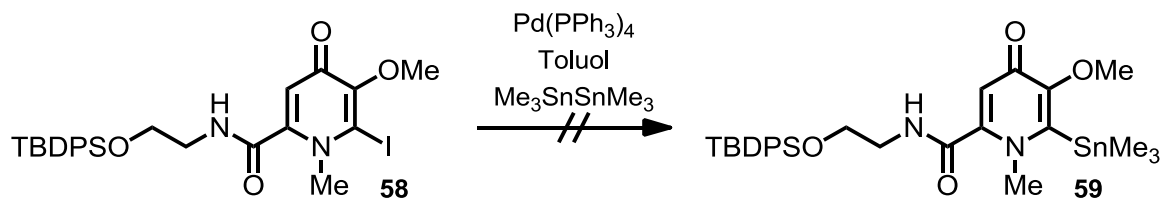
Die Adressierbarkeit der C6-Position sollte ausgenutzt werden, um Pyridon **43** für die geplante sp^2 - sp^2 -Kupplung mit einem Thiazolchinolinbaustein **45** selektiv zu metallieren. Dazu wurde Pyridon **43** bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ mit $n\text{-BuLi}$ deprotoniert und mit verschiedenen Zinn- bzw. Borelektrophilen umgesetzt.



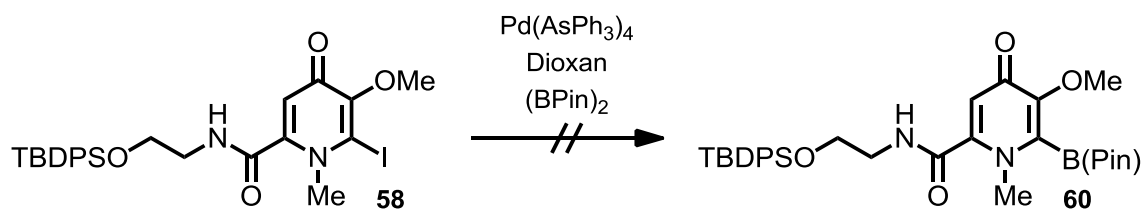
Schema 25: Untersuchungen zur Metallierung des Pyridons **43** an C6.

Keine der getesteten Bedingungen führte zu den gewünschten Produkten **59** oder **60**. Es konnte nur Edukt **43** zurückgewonnen werden.

Die gute Zugänglichkeit des iodierten Pyridon **58** erlaubte es, den möglichen Aufbau eines C6 metallierten Pyridons durch eine Kreuzkupplung zu untersuchen. Dazu wurde Iodpyridon **58** unter Palladiumkatalyse mit Hexamethyldistannan oder mit *bis*-Pinacolatodiboron umgesetzt.



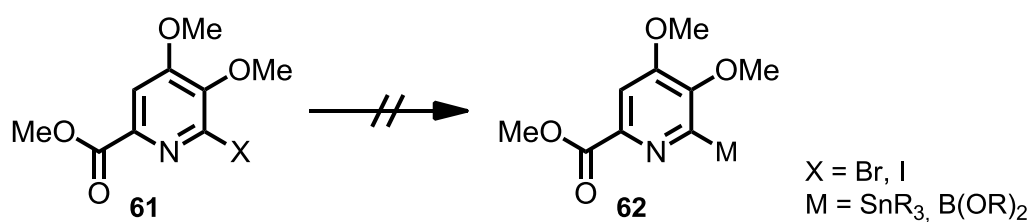
Schema 26: Versuche der Pd-katalysierten Stannylierung von **58** an C6.



Schema 27: Versuche der Pd-katalysierten Borylierung von **58** an C6.

Durch keine der getesteten Kreuzkupplungsbedingungen konnte Stannan **59** oder Borpyridon **60** erhalten werden.

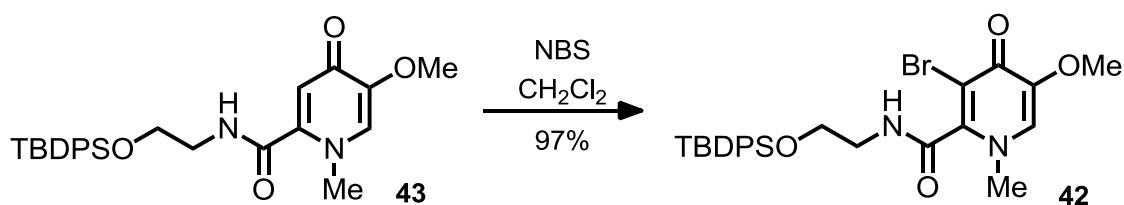
Die Ergebnisse dieser Experimente stehen im Einklang mit Untersuchungen von *Bach et al.* Bei der Synthese von WS 75624 A (**3**) scheiterte der Versuch Pyridin **61** in α -Position zu **62** zu metallieren sowohl via Halogen-Metall-Austausch als auch unter Kreuzkupplungsbedingungen.^[6]



Schema 28: Synthese von WS 75624 A (**3**).^[6]

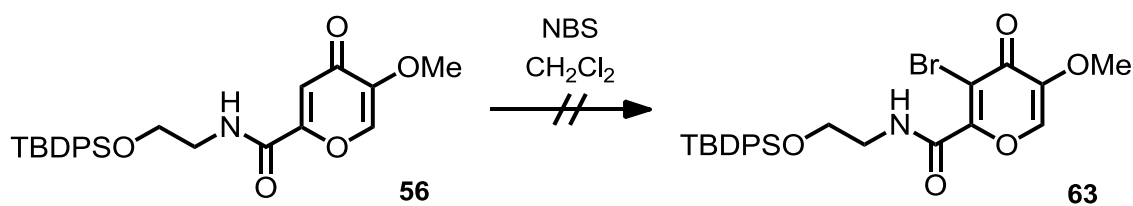
5.3 Funktionalisierung an C3

Wurde Pyridon **43** mit NBS in CH_2Cl_2 oder HOAc umgesetzt, konnte eine selektive Bromierung der C3-Position beobachtet werden. Eine Bromierung an C6 wurde auch bei einem vielfachen Überschuß an NBS und Verlängerung der Reaktionszeit nicht festgestellt.



Schema 29: Regioselektive Bromierung des Pyridons **43** an C3.

Das 4-Pyron **56** zeigte unter gleichen Reaktionsbedingungen keinerlei Reaktivität gegenüber NBS.

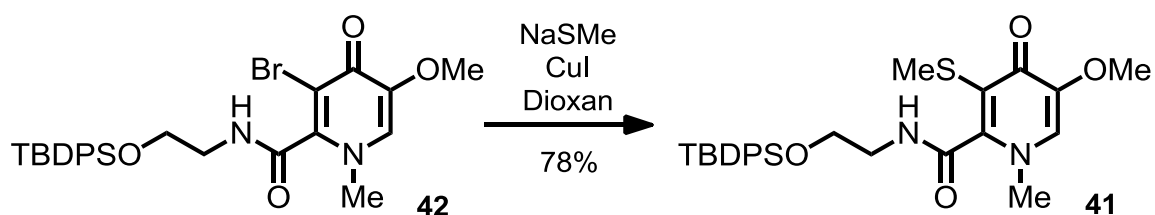


Schema 30: Umsetzung von Pyron **56** mit NBS.

Die Kristallstruktur des Pyron **56** (vgl. Abbildung 4) zeigt die Konjugation des Amids mit der C2-C3 Doppelbindung, die dadurch Elektronendichte verliert. Durch den Elektronenzug des Ketons an C4 unterbleibt eine Reaktion mit NBS an C6.

Im Falle des Pyridons **39** sorgt die *N*-Methylgruppe aus sterischen Gründen für ein Herausdrehen des C1-Amids aus der Konjugation in eine orthogonale Position (vgl. Abbildung 5). Bei der C2–C3 Doppelbindung handelt es sich somit um ein konjugiertes Enamin, dessen Elektronendichte für einen Angriff auf das Br⁺, trotz Konjugation mit C4, ausreicht.

Im Schlüsselschritt der Synthese sollte nun formal eine Substitution an C3 des Brompyridons **42** zu 3-Thiomethylpyridon **41** erfolgen. Um die Nucleophilie des Natriumthiomethanolats optimal zu nutzen wurde die Reaktion zunächst im polar aprotischen Lösungsmittel bei RT durchgeführt. Innerhalb weniger Minuten konnte eine Umsetzung des Edukts **42** beobachtet werden. Die Reaktion lieferte jedoch nicht die erwartete Substitution, sondern führte zur Zerstörung des Brompyridons **42**. Unter diesen Reaktionsbedingungen wurde eine Spaltung des Silyl- und des Methylethers beobachtet. Nach Wechsel des Lösungsmittels zu Dioxan und Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 90 °C konnte erstmals Produkt **41** erhalten werden. Erst durch die Zugabe von CuI, in Anlehnung an eine *Ullmann*-Kupplung,^[9] wurden Ausbeuten von über 75% erreicht.

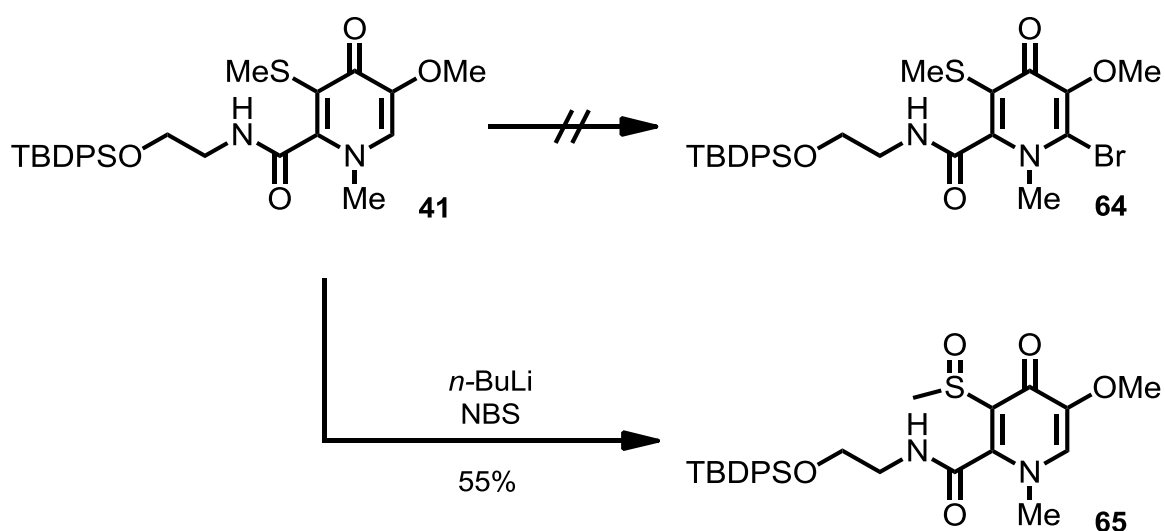


Schema 31: Synthese von 3-Thiomethylpyridon **41**.

Die starken Chelatisierungseigenschaften des Pyridons^[29] machten eine überstöchiometrische Zugabe von CuI unabdingbar. Das komplexierte Kupfer war chromatographisch nicht abtrennbar, deshalb musste das Rohprodukt mit EDTA-Lösung bei 50 °C gewaschen werden.

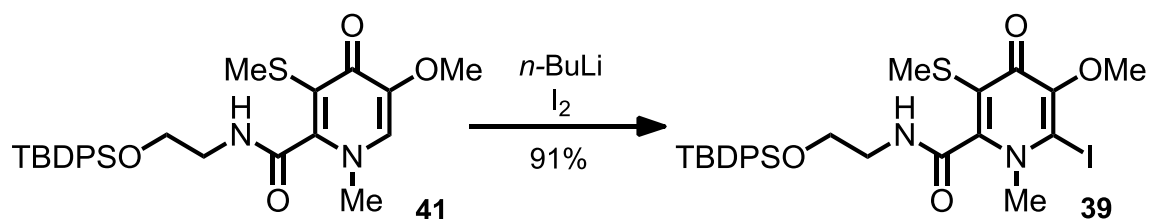
5.4 Fertigstellung des Pyridonbausteins

Da sich eine Metallierung des Pyridons **43** an C6 als nicht gangbar erwiesen hatte, sollte für die bevorstehende Kreuzkupplung der Molekülhälften ein Halogenatom an dieser Position eingeführt werden. Bei dem Versuch Bromid **64** durch Umsetzen des 3-Thiomethylpyridons **41** mit *n*-BuLi und NBS zu erhalten, wurde eine unerwünschte Oxidation des Thioethers zu Sulfoxid **65** beobachtet.



Schema 32: Unerwartete Oxidation des Thioethers **41** zum Sulfoxid **65**.

Die Ergebnisse der Iodierung des Pyridons **43** (siehe Schema 24) mit ließen sich auf 3-Thiomethylpyridon **41** übertragen und lieferten den gewünschten Iodpyridonbaustein **39** in sehr guten Ausbeuten.



Schema 33: Synthese des Iodpyridonbausteins **39**.

Von Verbindung **39** konnten Kristalle erhalten werden. Eine Röntgenstrukturanalyse (siehe Abbildung 5) bestätigte die gewünschte Position der Substituenten am Pyridongerüst.

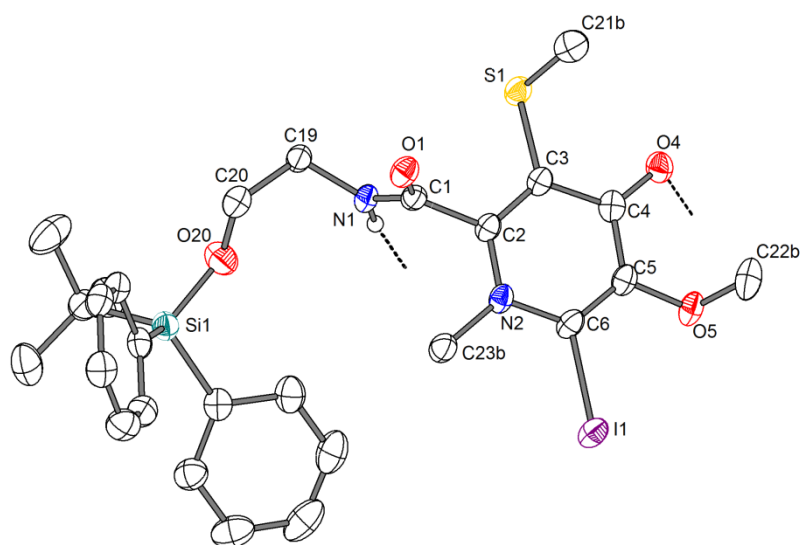
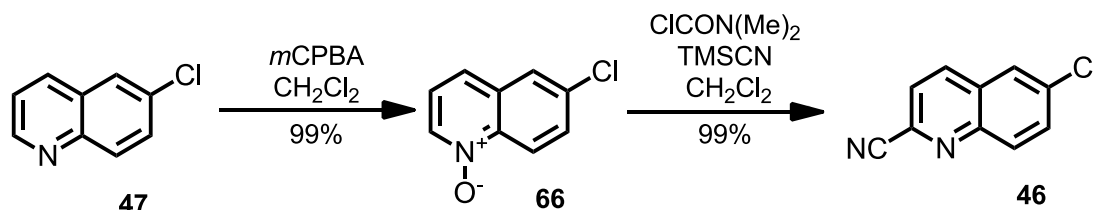


Abbildung 5: Kristallstrukturbild des Iodpyridons **39**.

5.5 Synthese der Thiazolseitenkette via Nitril **46**

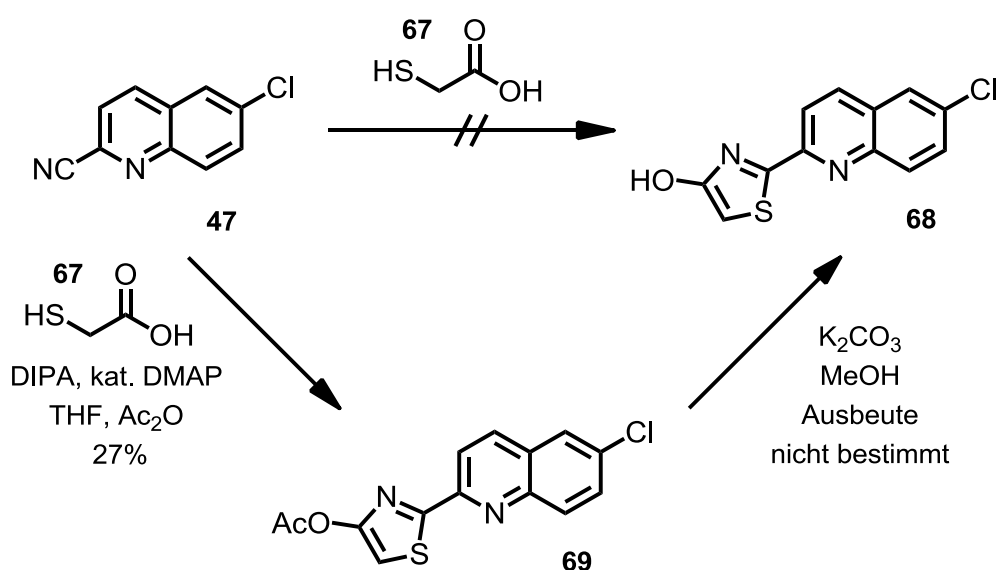
Die Synthese der Thiazolchinolinseitenkette begann mit der Oxidation von käuflichem 5-Chlorchinolin (**47**) durch *m*CPBA zu *N*-Oxid **66**. Dieses wurde durch Reaktion mit Dimethylcarbamoylchlorid und TMSCN in sehr guten Ausbeuten in

Nitril **46** überführt.^[24] Durch diese Reaktionsführung wurde das C-Atom, aus dem der Thiazolring aufgebaut werden sollte, bereits in der gewünschten Oxidationstufe eingeführt.



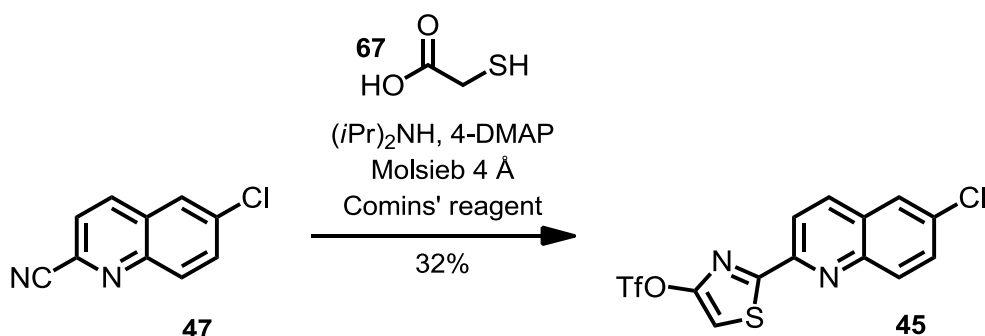
Schema 34: Synthese des Nitrils **46**.

Im Schlüsselschritt der Seitenkettensynthese sollte einstufig aus Nitril **46** durch Umsetzung mit Mercaptoessigsäure (**67**) 4-Hydroxythiazol **68** aufgebaut werden.^[30] Hydroxythiazol **68** erwies sich als sehr labil und konnte nicht aus dem Reaktionsgemisch isoliert werden. Es wurde deshalb versucht durch Zugabe von Ac_2O *in situ* das acylierte Hydroxythiazol **69** zu erzeugen. Acylderivat **69** zeigte wie erwartet eine erhöhte Stabilität und konnte chromatographisch gereinigt und charakterisiert werden. Die Ausbeute der Umsetzung blieb aber unbefriedigend. Durch das Spalten des Acetats mit K_2CO_3 in Methanol konnte Hydroxythiazol **68** zweistufig erhalten und charakterisiert werden.



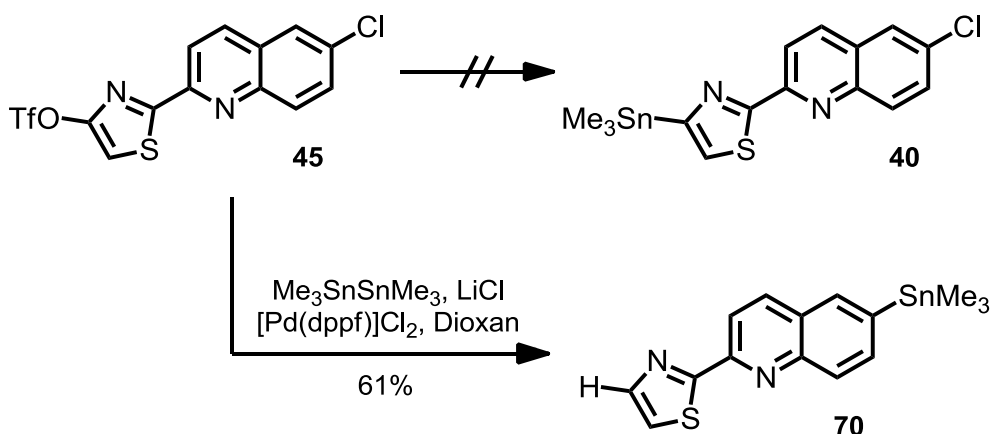
Schema 35: Synthese des Hydroxythiazols **69**.

Um die 4-Position für die sich anschließende Kreuzkupplung zu funktionalisieren, wurde eine einstufige Umsetzung des Nitrils **46** zum Triflat **45**, analog der zum Acylderivat **69**, untersucht. Im Gegensatz zur direkten Triflierung mit Tf_2O konnte unter Verwendung von *Comins*-Reagenz^[31] Triflat **45** erhalten werden. Trotz erheblichen Optimierungsarbeiten konnte die Ausbeute der Reaktion nicht über 32% gesteigert werden. Diese Beobachtung wurde von *Moody et al.* bei deren Synthese von Lodopyridon bestätigt.^[7]



Schema 36: Synthese des Triflats **45**.

Triflat **45** sollte mit Hexamethyldistannan palladiumkatalysiert in das Trimethylstannan **40** überführt werden. Hierbei wurde jedoch eine Stannylierung unter Substitution des Chloratoms und Verlust des Triflats zu **70** beobachtet.

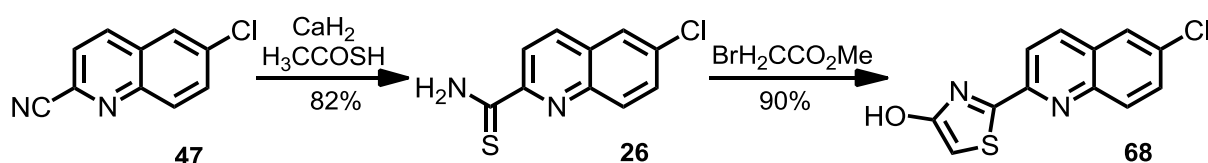


Schema 37: Unerwartete Nebenreaktion bei der *Stille*-Kupplung von **45** mit Hexamethyldistannan.

Trotz einem direkten Aufbau des Thiazols wurde diese Syntheseroute wegen der schlechten Ausbeute bei der Synthese des Triflats **45** verworfen. Eine Optimierung der Kreuzkupplung des Triflats **45** zum Trimethylstannan **40** wurde nicht weiter verfolgt.

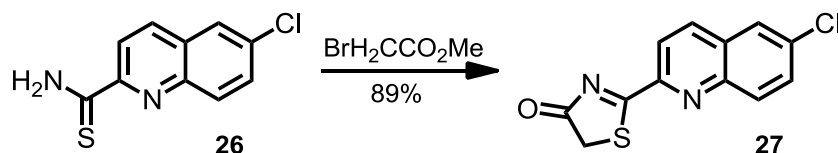
5.6 Hantzsche-Thiazolsynthese zum Aufbau von Hydroxythiazol **68**

Hydroxythiazol **68** konnte alternativ durch eine *Hantzsche*-Thiazolsynthese erhalten werden. Dazu wurde Nitril **47** nach einer Methodik von *Arunachalam et al.* mit Calciumhydrid in Thioessigsäure in guten Ausbeuten in Thioamid **26** überführt.^[32] Durch Reaktion mit Bromessigsäuremethylester konnte Hydroxythiazol **68** aufgebaut werden.



Schema 38: Synthese des Hydroxythiazols **69** durch eine *Hantzsche*-Thiazolsynthese.

Die Reaktion des Thioamids **26** mit Bromessigsäuremethylester wurde auch von *Moody et al.* beschrieben.^[7] Im Gegensatz zu unserer Beobachtung eines Hydroxythiazols **68**, postulieren *Moody et al.* die Bildung eines Thiazolons **27**. Ein ^1H -NMR-Signal bei 10.84 ppm, das von *Moody et al.* nicht zugeordnet wurde, legt das Vorliegen des Hydroxythiazols **68** nahe.

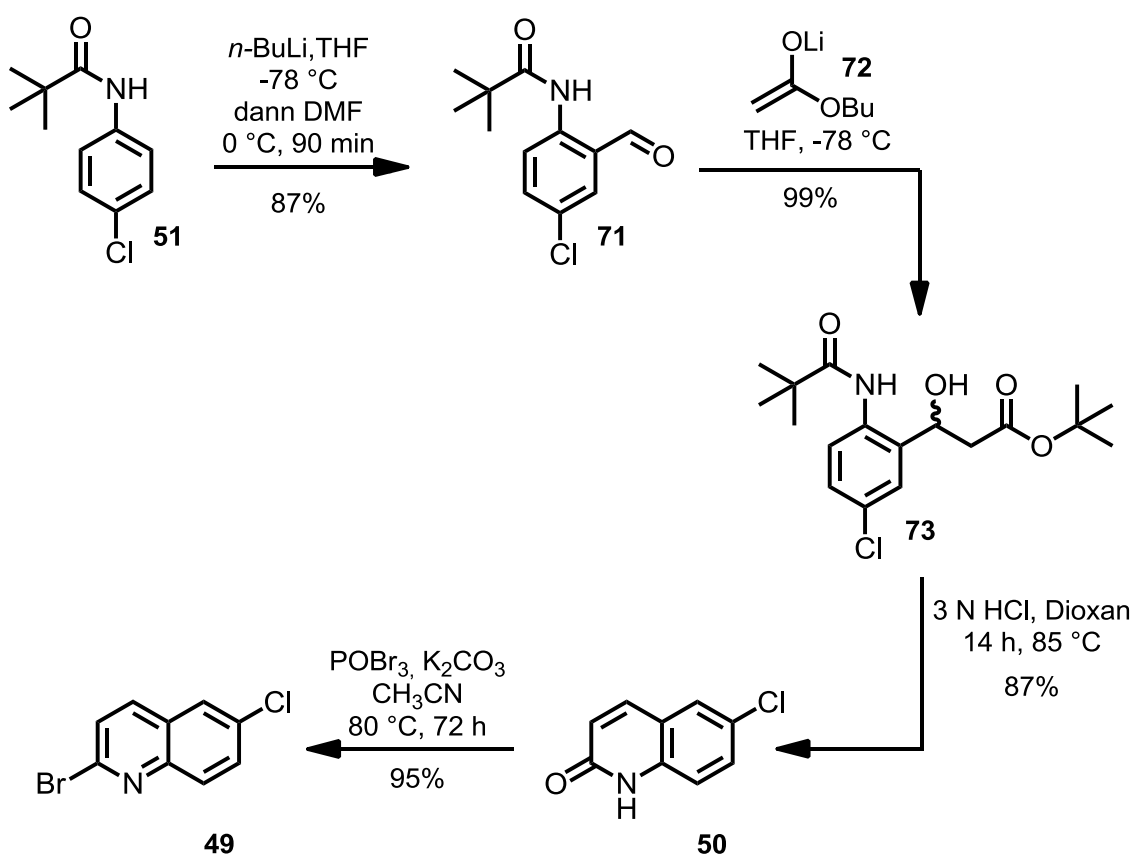


Schema 39: Von *Moody et al.* postuliertes Produkt der *Hantzschen*-Thiazolsynthese.

Wegen der oben geschilderten Probleme bei der Triflierung von **68** zu **45** wurde von einer Optimierung dieser Route abgesehen.

5.7 Synthese der Thiazolseitenkette via Kreuzkupplungssequenz

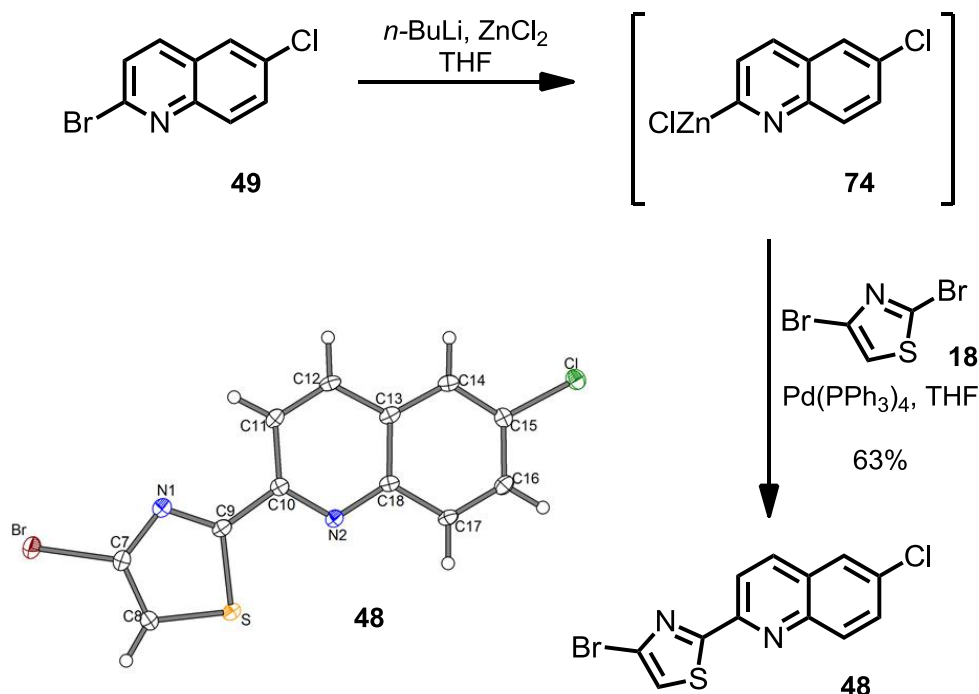
Käufliches 4'-Chlorpivaloanilid (**51**) wurde *ortho*-dirigiert zum Amid mit *n*-BuLi deprotoniert und mit DMF zu Aldehyd **71** abgefangen. Mit LDA wurde *tert*-Butylacetat in Esterenolat **72** überführt und mit Aldehyd **71** zu Alkohol **73** umgesetzt. Durch Erhitzen mit 3 M HCl in Dioxan wurde, unter Abspaltung des Pivaloats, zu 6-Chlorchinolin-2-on (**50**) zyklisiert.^[25] Die Umsetzung mit POBr₃ lieferte 2-Brom-6-chlorchinolin (**49**) in sehr guter Ausbeute.



Schema 40: Aufbau des 2-Brom-6-chlorchinolins (**50**).

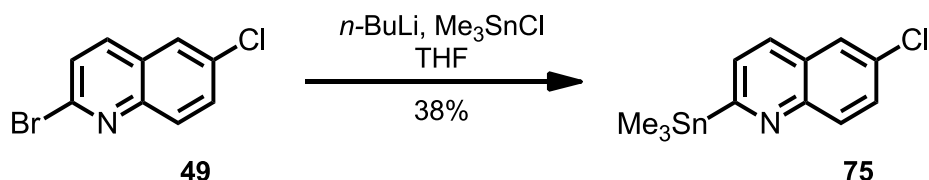
Nach einem *Negishi*-Protokoll^[33] wurde 2-Brom-6-chlorchinolin (**49**) mit *n*-BuLi bei -78 °C einem regioselektiven Halogen-Metall-Austausch unterzogen. Nach Trans-

metallierung auf Zink **74** konnte eine regioselektive palladiumkatalysierte Kupplung mit 2,4-Dibromthiazol (**18**) zu Bromthiazolchinolin **48** durchgeführt werden. Der Reaktionsfortschritt ließ sich mittels GCMS verfolgen.



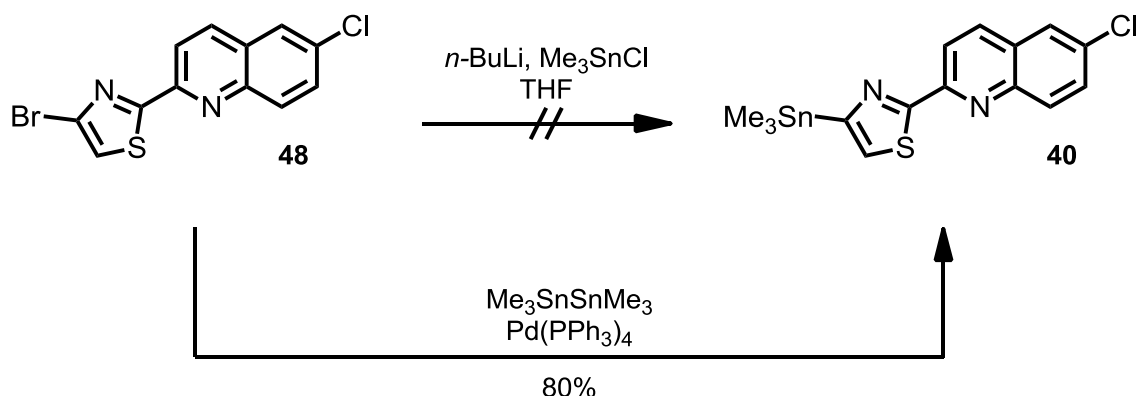
Schema 41: Synthese des Bromthiazolchinolins **49** und dessen Kristallstrukturbild.

Die Ausbeute der Reaktion lag bei moderaten 63%. Um die Ausbeute zu erhöhen, wurde ein Umstellen auf eine *Stille*-Kupplung in Betracht gezogen. Durch Reaktion des Bromchinolins **49** mit Me_3SnCl -Lösung konnte Stannan **75** erhalten werden. Die Verbindung erwies sich jedoch als instabil auf Kieselgel und konnte nur durch Aufreinigung über Al_2O_3 in mäßigen Ausbeuten erhalten werden. Von einer Umstellung auf eine *Stille*-Kupplung wurde deshalb abgesehen.



Schema 42: Synthese von 6-Chloro-2-(trimethylzinn)chinolin **75**.

Die Darstellung des für die Kreuzkupplung benötigten Trimethylstannan **40** nach einer Vorschrift von *Bach et al.*,^[6] über einen Halogen-Metall-Austausch und Umsetzen mit Me_3SnCl -Lösung führte nicht zum gewünschten Produkt. Stannan **40** konnte erst palladiumkatalysiert durch die Reaktion des Bromids **48** mit Hexamethyldistannan in guter Ausbeute erhalten werden.



Schema 43: Synthese des Stannans **40**.

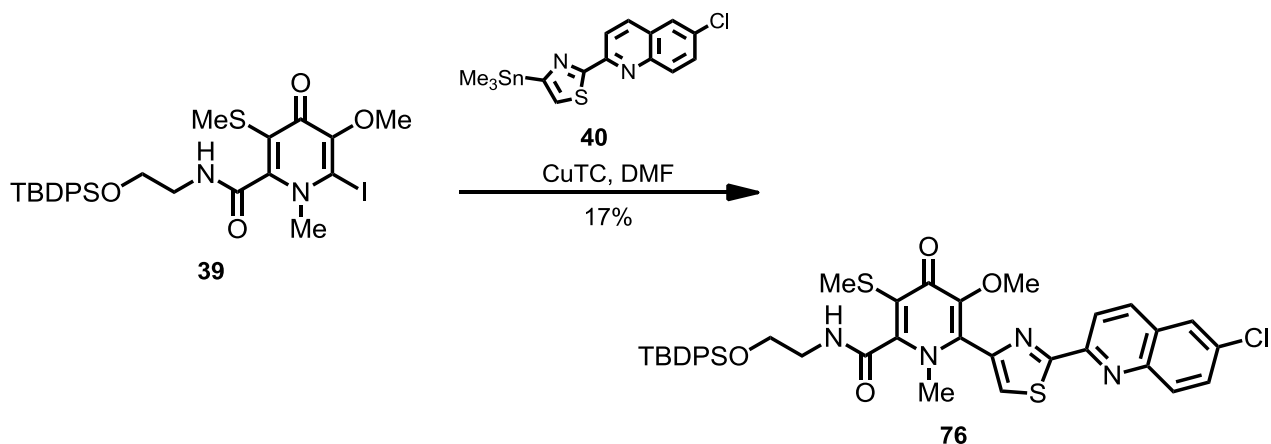
5.8 Kupplung der Molekülhälften und Abschluss der Synthese

Im letzten gerüstaufbauenden Schritt der Synthese sollten das Stannan **40** und das Iodpyridon **39** gekuppelt werden. Für eine derartige $\text{sp}^2\text{-sp}^2$ -Kupplung stehen u. a. Protokolle nach *Liebeskind*^[21] oder *Stille*^[20] zur Verfügung.

5.8.1 *Liebeskind*-Protokoll

Die Kupplung wurde unter strengem Sauerstoff- und Wasserausschluss durchgeführt. Ein präparatives Hindernis lag darin, dass sich Iodpyridon **39** säulenchromatographisch nicht von Kupplungsprodukt **76** abtrennen ließ. Das Stannan **40** wurde deshalb im zweifachen Überschuss eingesetzt um einen möglichst vollständigen Reaktionsumsatz zu erzielen. Bei der im *Liebeskind*-Protokoll^[21] vorgesehenen Temperatur von 0 °C wurde kein Umsatz erzielt. Eine Erhöhung der

Reaktionstemperatur auf RT, lieferte nach Aufreinigung über HPLC eine Ausbeute von 17%.

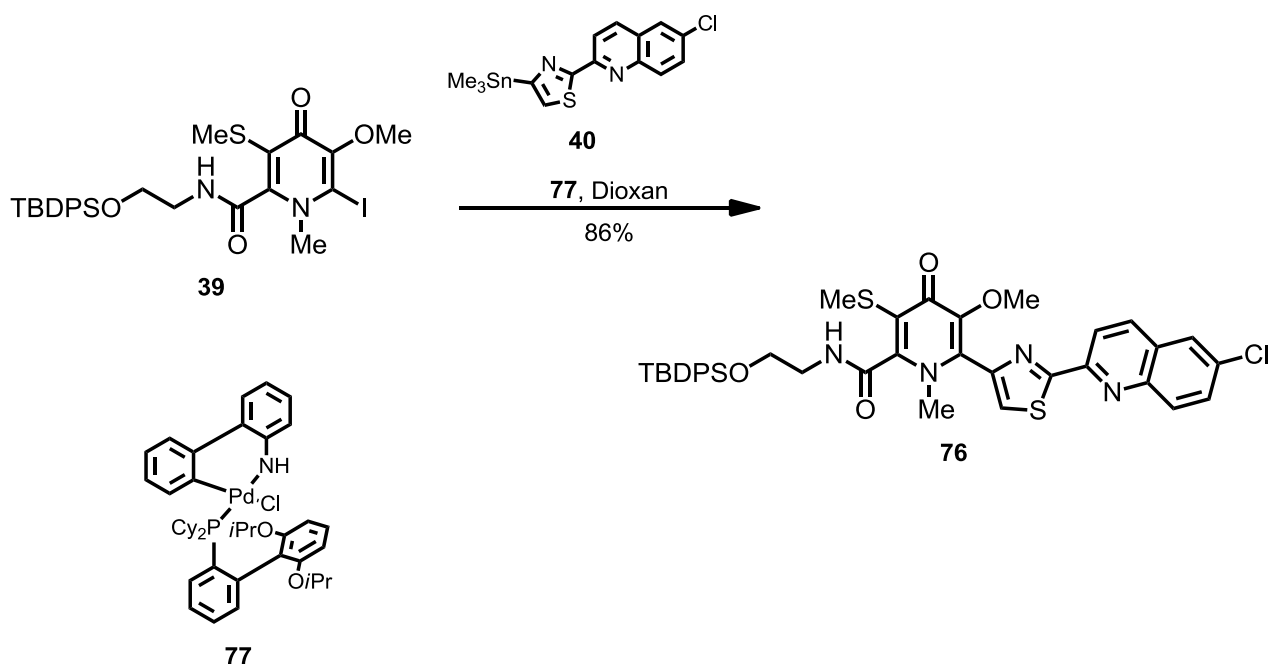


Schema 44: Kupplung nach *Liebeskind*-Protokoll.

Trotz der erwähnten Chelatisierungseigenschaften des Iodpyridons **39** konnte durch die Kupplung mit Kupfer(I) nach dem *Liebeskind*-Protokoll erstmals geschütztes Lodopyridon **76** erhalten werden.

5.8.2 *Stille*-Protokoll

Erste Untersuchungen wurden mit $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ als Katalysator durchgeführt, der *in situ* aus $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ und PPh_3 erzeugt wurde. Wie bei der Kupplung nach dem *Liebeskind*-Protokoll wurde das Stannan **40** im Überschuss eingesetzt. Die Reaktion lieferte das gewünschte Produkt **76**, die Ausbeute blieb jedoch unter 30%. Die Aufreinigung des Rohprodukts erfolgte über HPLC, um das geschützte Lodopyridon **76** von Iodpyridon **39** und von gebildetem Triphenylphosphinoxid zu trennen. Um die Ausbeute und den Reaktionsumsatz zu verbessern wurde der Katalysator variiert. Jedoch blieben die Ausbeuten mit den reaktiveren Katalysatoren $[\text{Pd}(\text{AsPh}_3)_4]$ und mit $[\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2]$ unter 30%. Erst die Verwendung eines *Buchwald*-Präkatalysators der 2. Generation **77**^[34] lieferte das Produkt in sehr guten Ausbeuten. Das geschützte Lodopyridon **76** konnte unter diesen Bedingungen in einer Ausbeute von 86% erhalten werden.

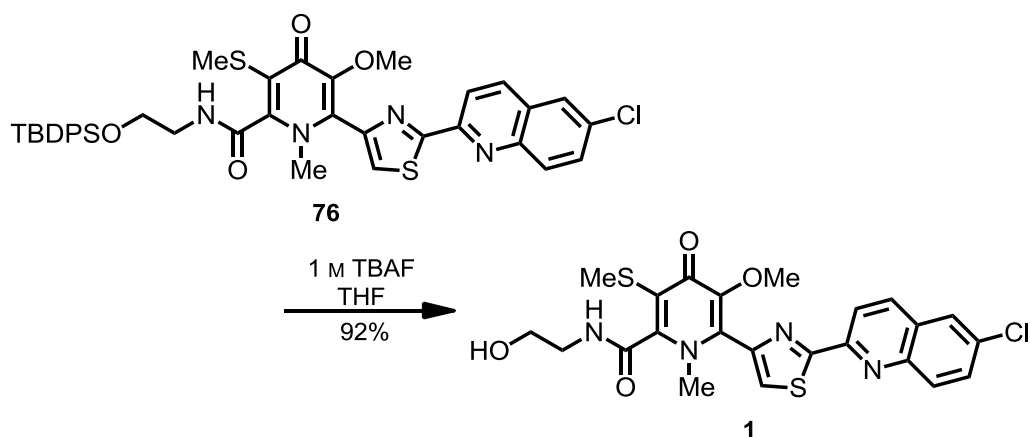


Schema 45: Kupplung nach *Stille*-Protokoll.

Ein weiterer Vorteil des *Buchwald*-Präkatalysators war die vereinfachte Aufreinigung, da bedingt durch den vollständigen Umsatz und die Polarität des *RuPhos*-Liganden eine säulenchromatographische Aufreinigung problemlos durchführbar war.

5.8.3 Finale Entschützung

Die Synthese wurde durch Abspaltung der TBDPS-Schutzgruppe mit 1 M TBAF-Lösung in THF abgeschlossen. Die Reaktion war am geschützten Iodpyridon **39** erprobt worden und ließ sich auch auf die Entschützung des TBDPS-Iodopyridons **76** übertragen. Die Umsetzung lieferte den Naturstoff **1** in sehr guter Ausbeute.



Schema 46: Abschluss der Synthese durch Abspalten der TBDPS-Schutzgruppe.

Die analytischen Daten des auf synthetischem Wege erhaltenen Lodopyridons (**1**) stimmen mit denen des aus natürlichen Quellen gewonnenen^[1] überein. Die NMR-Daten von *Fenical et al.* sind in Tabelle 1 denen der Marburger Synthese gegenübergestellt.

Tabelle 1. ¹H-NMR (500 MHz) und ¹³C-NMR (125 MHz) von Lodopyridon in DMSO-d₆ (δ in ppm).

natürliches Lodopyridon ^[1]			<i>Koert et al.</i>	
Position	¹ H-NMR	¹³ C-NMR	¹ H-NMR	¹³ C-NMR
1		161.6		161.9
2		148.9		149.0
3		119.7		119.9
4		170.9		170.9
5		146.8		146.9
6		136.9		136.9
7		145.0		145.2
8	8.27 (1H, s)	126.3	8.27 (1H, s)	126.3
9		168.3		168.4
10		150.5		150.6
11	8.33 (1H, d, 8.5)	118.4	8.32 (1H, d, 8.6)	118.4

Synthesedurchführung

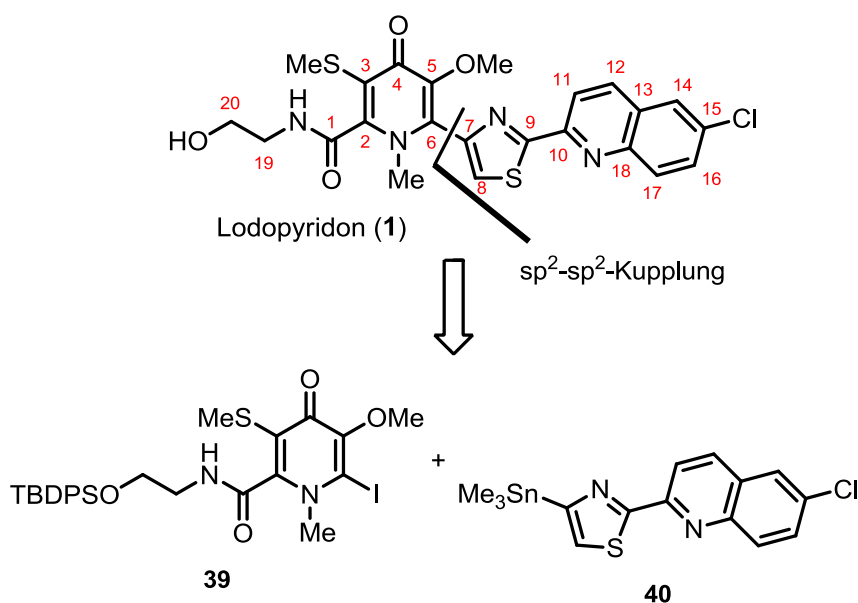
12	8.55 (1H, d, 8.5)	137.3	8.54 (1H, d, 8.7)	137.4
13		129.1		129.2
14	8.25 (1H, d, 2.0)	126.7	8.23 (1H, d, 2.0)	127.0
15		131.9		132.0
16	7.87 (1H, dd, 9.0, 2.0)	131.6	7.85 (1H, dd, 9.1, 1.9)	131.2
17	8.14 (1H, d, 9.0)	130.8	8.12 (1H, d, 9.0)	130.8
18		145.5		145.5
19	3.35 ^a	41.6	3.30-3.40 (2H, m)	41.7
20	3.55 (2H, m)	59.2	3.51-3.58 (2H, m)	59.2
SMe	2.30 (3H, s)	16.1	2.30 (3H, s)	16.2
OMe	3.67 (3H, s)	59.4	3.68 (3H, s)	59.3
NMe	3.36 (3H, s)	39.1	3.36 (3H, s)	39.0
OH	4.74 (1H, m)		4.72 (1H, t, 5.4)	
NH	8.96 (1H, t, 6.0)		8.94 (1H, t, 5.6)	

^aMultiplicity and integral obscured by water peak at δ_{H} 3.32.

6. Zusammenfassung

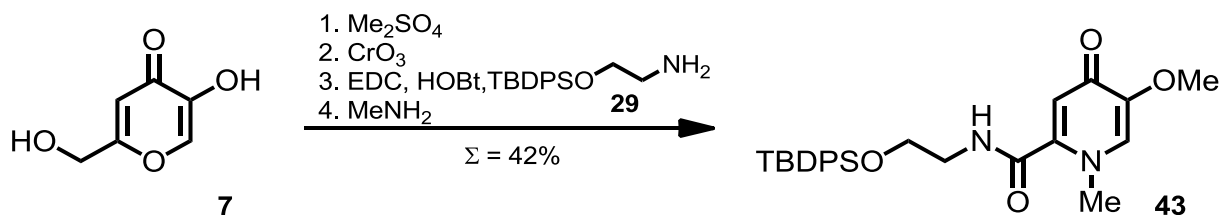
Die vorliegende Arbeit beschreibt die erste Totalsynthese des marinen Alkaloids Lodopyridon. Die konvergente Synthese gelang in einer Ausbeute von 23% über die längste lineare Sequenz von 9 Stufen, bei einer Gesamtstufenzahl von 16.

Lodopyridon wurde retrosynthetisch in zwei Bausteine zerlegt. Iodopyridon **39** und Stannan **40** sollten in einer palladiumkatalysierten sp^2 - sp^2 -Kupplung miteinander verknüpft werden.



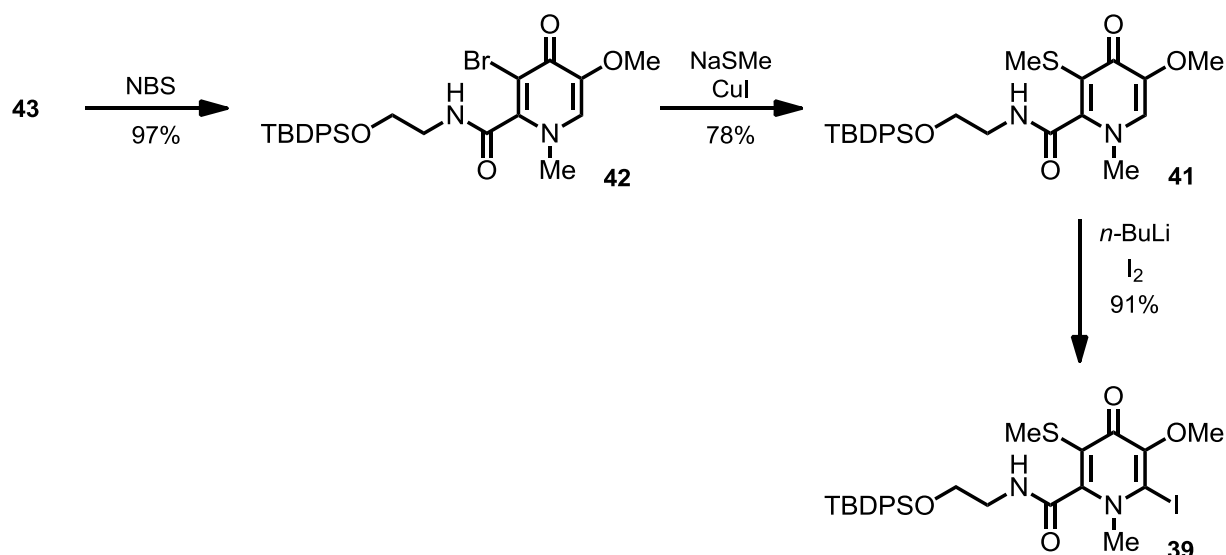
Schema 47: Retrosynthese von Lodopyridon (**1**).

Ausgehend von Kojisäure (**7**), die regioselektiv methyliert und unter Jones-Bedingungen oxidiert wurde, wurde der Pyridongrundkörper **43** durch Kupplung mit geschütztem Ethanolamin **29** und Umsetzung mit Methylamin aufgebaut.



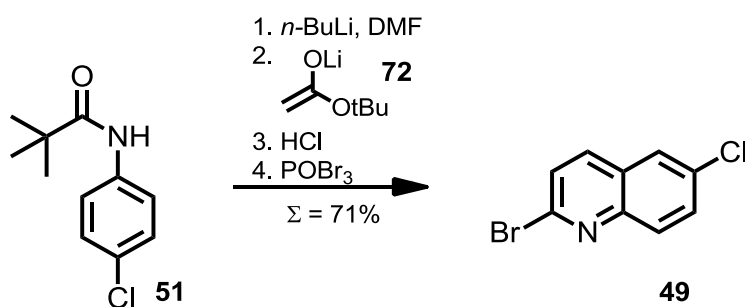
Schema 48: Synthese des Pyridons **43**.

Eine Bromierung mit NBS ergab regioselektiv das 3-Brompyridon **42**. Durch die sich anschließende, neuartige, kupfervermittelte Einführung des Thiomethylethers konnte das 3-Thiomethylpyridon **41** erhalten werden, welches nach der Iodierung den fertigen Pyridonbaustein **39** lieferte.



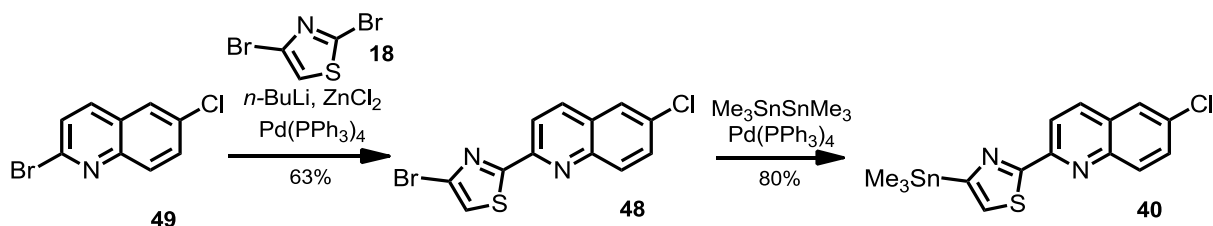
Schema 49: Fertigstellung des Iodpyridons **39**.

Der Aufbau des Stannans **40** erfolgte ausgehend von 4'-Chlorpivaloanilid (**51**), welches in vier Stufen in das 2-Bromo-6-chlorochinolin (**49**) überführt wurde.



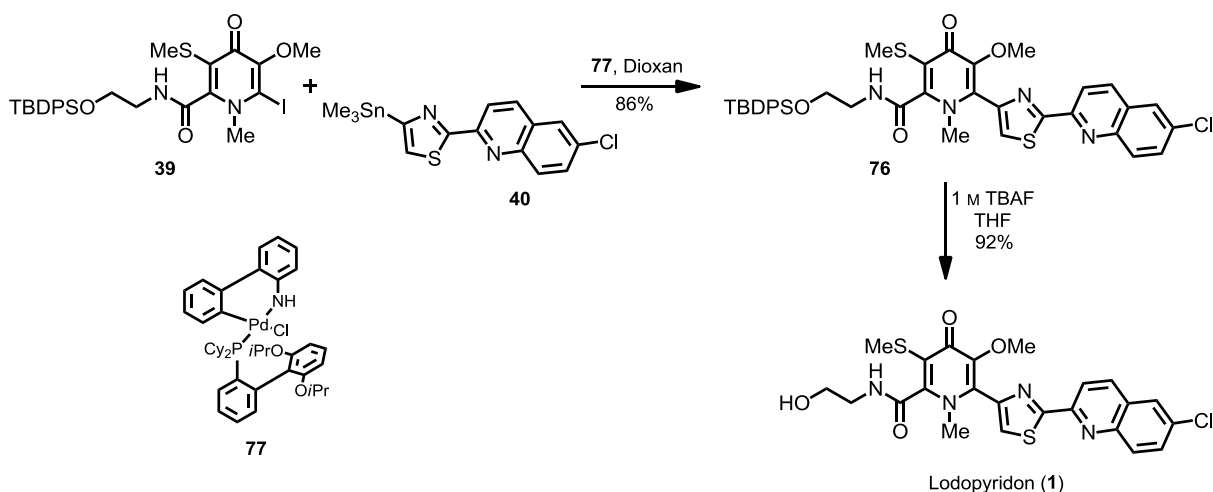
Schema 50: Aufbau des 2-Bromo-6-chlorochinolins (**50**).

In einer Kupplung nach *Negishi* wurde das Chinolin mit 2,4-Dibromthiazol (**18**) zum Bromthiazolchinolin **48** umgesetzt, und anschließend in das Trimethylstannan **40** überführt.



Schema 51: Synthese des Stannan **40**.

Das Iodpyridon **39** konnte nun in einer palladiumkatalysierten sp^2 - sp^2 -Kupplung nach *Stille* mit dem Stannan **40** gekuppelt werden. Die besten Ausbeuten des Kupplungsprodukts **76** wurden unter Verwendung eines *Buchwald* Pd-Präkatalysators **77** der zweiten Generation erzielt. Die abschließende Entschützung der Silylschutzgruppe lieferte den Naturstoff Lodopyridon (**1**).

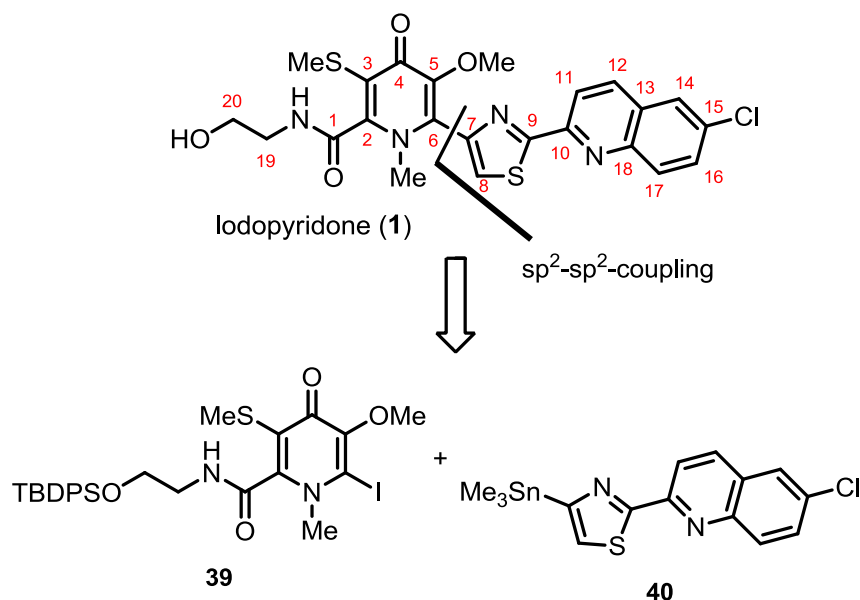


Schema 52: *Stille*-Kupplung und finale Entschützung zu **1**.

7. Summary

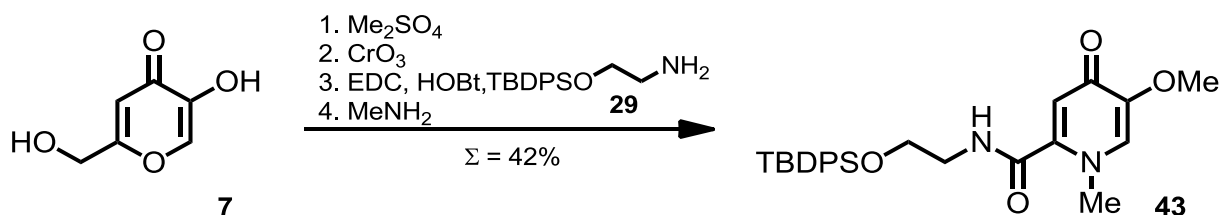
This work presents the first total synthesis of the marine alkaloid Lodopyridone. The convergent synthesis was achieved in a total yield of 23% over the longest linear sequence of nine steps, with a total of 16 steps.

Retrosynthetically Lodopyridone was divided into two fragments of similar size. Iodopyridone **39** and stannane **40** were to be combined by a palladium catalyzed sp^2 - sp^2 -coupling reaction.



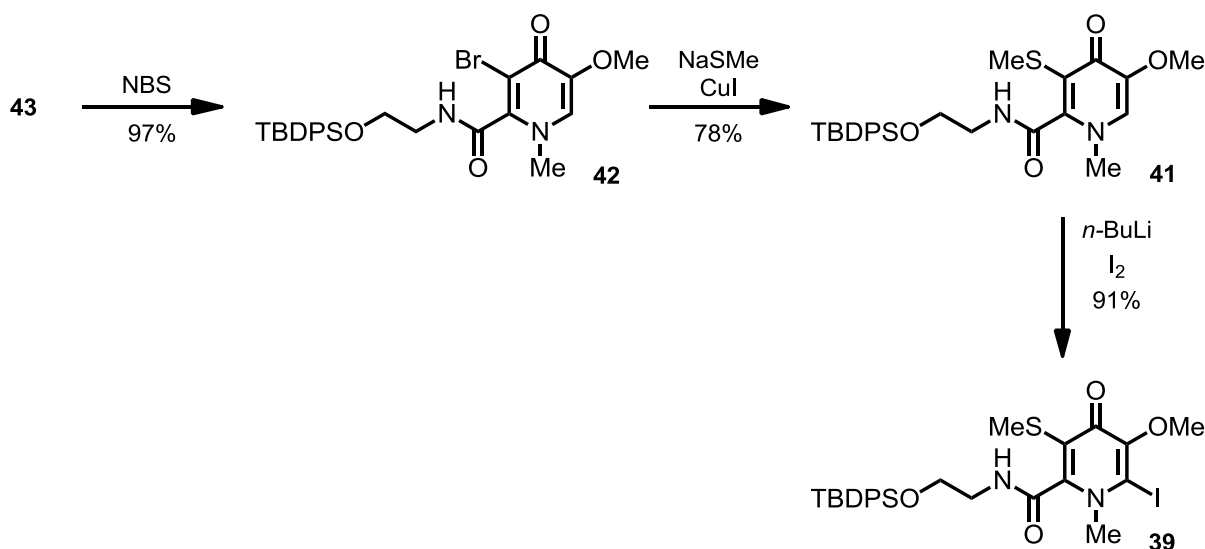
Schema 53: Retrosynthesis of lodopyridone (**1**)

Starting from kojic acid (**7**), which was methylated regioselectively and oxidized by Jones-oxidation, pyridone structure **43** was built up by coupling with protected ethanolamine **29** and subsequent condensation with methylamine.



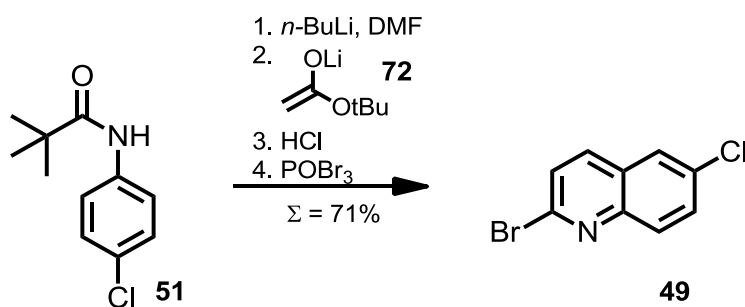
Schema 54: Synthesis of pyridone **43**.

Bromination with NBS gave 3-bromopyridone **42** exclusively. The following, unprecedented, copper mediated introduction of the thioether moiety at C3, gave 3-thiomethylpyridone **41**, which could be transferred to the desired substituted pyridone **39** by iodination.



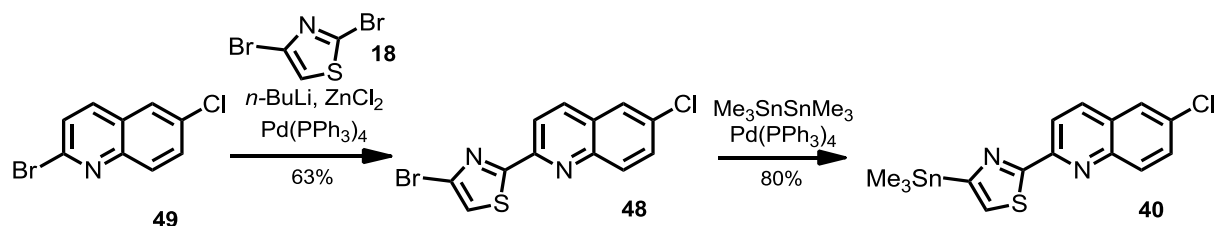
Scheme 55: Completion of the iodopyridone **39**.

The heterocyclic tin compound **40** was synthesized starting from 4'-chloropivalo-anilide (**51**), which was converted into 2-bromo-6-chloroquinoline (**49**) in four steps.



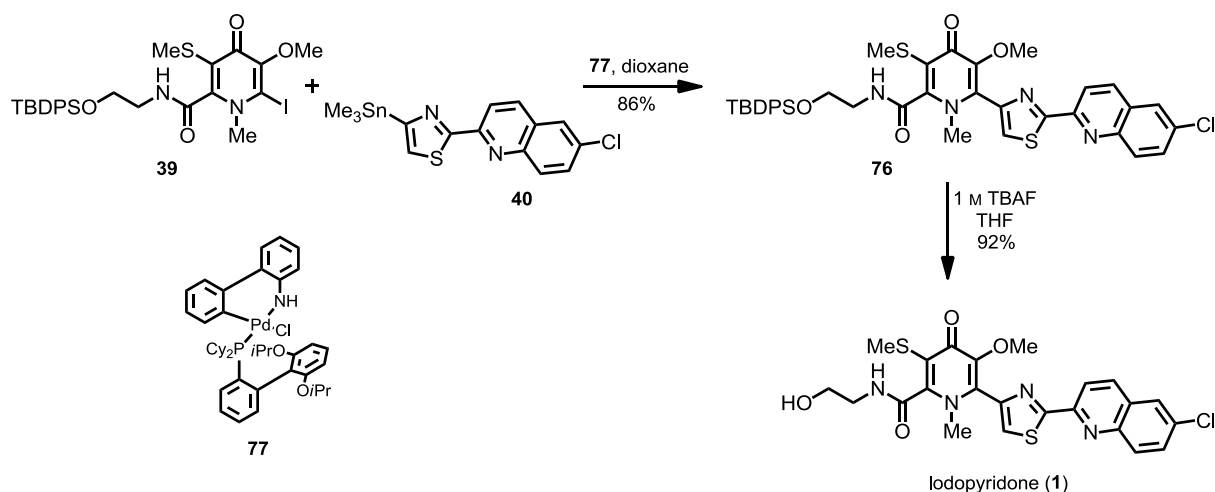
Scheme 56: Synthesis of 2-Bromo-6-chloroquinoline (**50**).

Quinoline **49** was coupled with 2,4-dibromothiazole (**18**), utilizing a *Negishi*-protocol, to give bromothiazolequinoline **48**, which was subsequently converted into trimethyl stannyl derivative **40** by Pd-catalysis.



Scheme 57: Synthesis of stannane 40.

A *Stille*-protocol was applied for the cross coupling reaction to afford the desired pyridone-thiazolyl-connection. Best results were achieved utilizing 2nd generation *Buchwald* Pd-precatalyst **77**, which gave the coupling product **76** in 86% yield. After final cleavage of the silyl protecting group the target compound Iodopyridone (**1**) was obtained.

Scheme 58: *Stille*-coupling and final deprotection to **1**.

8. Experimenteller Teil

8.1 Allgemeine Bedingungen

Alle kommerziell erhältlichen Reagenzien wurden, soweit nicht anders angegeben ohne weitere Aufreinigung eingesetzt.

N-Bromsuccinimid: Umkristallisiert aus Wasser und anschließend am Hochvakuum getrocknet.

Alle verwendeten Lösungsmittel wurden am Rotationsverdampfer destillativ von höhersiedenden Verunreinigungen befreit.

Acetonitril wurde in „HPLC-grade“ Qualität der Firma VWR gekauft und ohne weitere Aufreinigung eingesetzt.

N,N-Dimethylformamid wurde in „Für die Peptidsynthese“ Qualität der Firma Roth gekauft und ohne weitere Aufreinigung eingesetzt. Reaktionen unter Schutzgas wurden mit DMF „extra dry“ der Firma Acros durchgeführt.

Pyridin wurde in „extra dry“ Qualität der Firma Acros gekauft und ohne weitere Aufreinigung eingesetzt.

Alle Reaktionen bei tiefen Temperaturen bzw. mit hydrolyse- oder sauerstoffempfindlichen Substanzen wurden in ausgeheizten Apparaturen unter Argon als Schutzgas durchgeführt. Es wurde eine Wechselhahnanlage mit einer Drehschieber-
vakuumpumpe Duo 5 (Enddruck ca. $8 \cdot 10^{-2}$ bar) der Firma Pfeiffer verwendet. Kanülen und Spritzen wurden vor dem Gebrauch mit Argon gespült.

Lösungsmittel für luft- oder feuchtigkeitsempfindliche Reaktionen wurden vor Gebrauch folgendermaßen aufbereitet:

Dichlormethan: Erhitzen unter Rückfluss über Calciumhydrid und anschließende Destillation unter Argon.

Diisopropylamin: Erhitzen unter Rückfluss über Calciumhydrid und anschließende Destillation unter Argon.

[1,4]-Dioxan: Erhitzen unter Rückfluss über Natrium und anschließende Destillation unter Argon.

THF: Vortrocknen über Kaliumhydroxid. Erhitzen unter Rückfluss über Natrium und Benzophenon als Feuchtigkeitsindikator und anschließende Destillation unter Argon.

Toluol: Refluxieren über Natrium und anschließende Destillation unter Argon.

Triethylamin: Erhitzen unter Rückfluss über Calciumhydrid und anschließende Destillation unter Argon.

Molmassen/Dichten: Die Angabe der Molmasse erfolgt in $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$. Dichten ρ sind in $\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ angegeben.

8.2 Chromatographie

Dünnschichtchromatographie: Zur Reaktionskontrolle wurden DC-Fertigplatten Kieselgel 60 auf Glas mit Fluoreszenzindikator F₂₅₄ der Firma *Merck* oder Aluminium Oxid-Platten (basisch) 60 mit demselben Fluoreszenzmarker ebenfalls von der Firma *Merck* verwendet. Die Chromatogramme wurden durch Fluoreszenzauslöschung mit einer UV-Lampe ($\lambda = 254 \text{ nm}$) und durch Anfärben in einem der folgenden Tauchbäder mit anschließendem Erhitzen (Heißluftföhn) ausgewertet.

Ninhydrin-Tauchlösung: 0.6 g Ninhydrin, 6 mL Eisessig, 200 mL *n*Butanol

Kaliumpermanganat-Tauchlösung: 3.00 g Kaliumpermanganat, 20.0 g Natriumcarbonat, 5 mL, 5%ige Natriumhydroxidlösung, 240 mL Wasser.

Cer(IV)-sulfat/Molybdätophosphorsäure-Tauchlösung: 0.4 g Cer(IV)-sulfat, 10 g Ammoniummolybdat-Hexahydrat, 10 mL konzentrierte Schwefelsäure, 90 mL Wasser.

Flashchromatographie: Als stationäre Phase wurde Standard-Kieselgel 60 mit einer Porenweite von $\sim 60 \text{ \AA}$ der Firma *Macherey-Nagel* oder basisches Aluminiumoxid

(pH 9.5 ± 0.5 in H_2O) mit einer Porenweite 58 \AA der Firma *Sigma-Aldrich* verwendet. Die stationäre Phase wurde im Laufmittel aufgeschlämmt und unter Druck in der Säule, durch Ablassen überstehenden Lösungsmittels, verdichtet.

HPLC: Präparative HPLC erfolgte an einer Apparatur der Firma *Ranin* mit zwei *SD-1* Pumpen. Die Aufreinigung erfolgte über eine *Dynamax-60Å* Säule der Firma *Ranin*. Die Detektion erfolgte mit einem Absorptionsdetektor *UV-1*, die Bearbeitung der Chromatogramme erfolgte mit *Dynamax*-Software.

8.3 Messung physikalischer Daten

Kernresonanzspektroskopie: NMR-Spektren wurden an *ARX 300*, *AV 300*, *DRX 400*, *DRX 500*, *Avance 500* oder *Avance 600* Spektrometern der Firma *Bruker* bei Raumtemperatur gemessen. Die Messungen an den vier letztgenannten Geräten erfolgten in der NMR-Abteilung des Fachbereichs Chemie der Philipps-Universität Marburg durch G. Häde, C. Mischke, K. Pützer und Dr. R. Wagner.

Die chemischen Verschiebungen δ sind in ppm angegeben. Als interner Standard zur Kalibrierung der ^1H -NMR-Spektren diente das Signal der Restprotonen des verwendeten Lösungsmittels (CDCl_3 : $\delta = 7.26 \text{ ppm}$, $\text{DMSO-}d_6$: $\delta = 2.50 \text{ ppm}$). ^{13}C -NMR-Spektren wurden breitbandentkoppelt aufgenommen und auf das Lösungsmittelsignal kalibriert (CDCl_3 : $\delta = 77.16 \text{ ppm}$, $\text{DMSO-}d_6$: $\delta = 39.52 \text{ ppm}$). Eine Zuordnung der Signale erfolgte durch Auswertung von 2D-NMR-Spektren (COSY, HMQC, NOESY, HMBC).

Die ^{19}F -Spektren wurden auf CFCl_3 ($\delta = 0.00 \text{ ppm}$) und Monofluorbenzol ($\delta = -113.15 \text{ ppm}$) als externer Standard kalibriert.

Aufgelöste Multipletts wurden nach 1. Ordnung analysiert. Die Kopplungskonstanten wurden den Spektren entnommen. Multiplizitäten: s = Singulett,

d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, b = breit, p = pseudo. Bei nicht aufgelösten Multipletts (m) erfolgte die Angabe der chemischen Verschiebung δ als Bereich.

Infrarotspektroskopie: IR-Spektren wurden mit einem *Alpha-P* FT-IR Spektrometer der Firma *Bruker* gemessen. Die Lage der Absorptionsbanden ist in Wellenzahlen (cm^{-1}) angegeben. Die Intensität der Banden wird durch die folgenden Abkürzungen beschrieben: vs = very strong, s = strong, m = medium, w = weak, br = broad.

Schmelzpunkte: Die Schmelzpunkte wurden mit einem *Stuart SMP10* Heizmikroskop in einseitig offenen Kapillaren bestimmt und wurden nicht korrigiert.

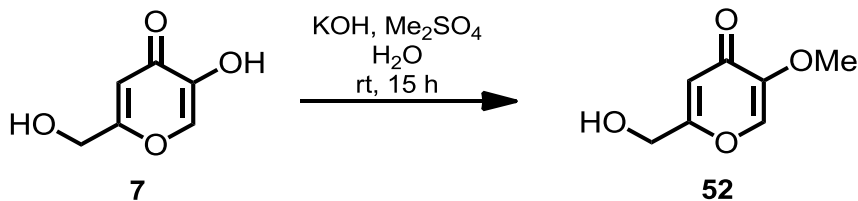
Einkristall-Röntgenstrukturanalyse: Einkristall-Röntgendiffraktogramme wurden in der zentralen Abteilung für Kristallstrukturanalyse des Fachbereichs Chemie der Philipps-Universität Marburg von R. Riedel, M. Marsch und Dr. K. Harms an einem *IPDS-II* Diffraktometer der Firma *Stoe* oder an einem *D8 Quest* "fixed chi" Flächendetektorsystem der Firma *Bruker* gemessen. Die Analyse der Reflexdaten wurde von Dr. K. Harms mit den Programmen *SHELXS-97*, *SHELXL-97* und *SHELXL-2013* durchgeführt.

Massenspektrometrie: Die Massenspektren wurden in der zentralen Abteilung für Massenspektrometrie des Fachbereichs Chemie der Philipps-Universität Marburg von J. Bamberger, N. Fritzler und Dr. U. Linne aufgenommen. Die HR-ESI Messungen erfolgten mit einem *LTQ-FT* der Firma *Thermo Fischer Scientific*. Die Ionenmassen m/z sind in u angegeben. Die Auflösung betrug 100000.

GC-MS: Gaschromatographie-Massenspektrometriemessungen erfolgten an einem *6890 N* GC System mit einem *5973 Network* Massendetektor und einem *7683 B* Injektor der Firma *Agilent Technologies*.

8.4 Totalsynthese von Lodopyridon

2-(Hydroxymethyl)-5-methoxy-4H-pyran-4-one (52)



kojic acid (7) [142.11]	10.0 g	70.5 mmol	1.0 eq
potassium hydroxide [56.11]	4.38 g	78.0 mmol	1.1 eq
dimethylsulfate [126.13; $\rho = 1.33$]	8.79 g	69.7 mmol	1.0 eq

Kojic acid (7) (10.0 g, 70.5 mmol) was dissolved in a solution of KOH (4.38 g, 78.0 mmol) in H₂O (50 mL). Dimethylsulfate (8.79 g, 69.7 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at rt for 15 h. A light yellow precipitate formed. The suspension was then cooled to -28 °C and filtered through a *Büchner* funnel. The resulting solid was washed with water and then dried *in vacuo* to afford methyl ether 52 (8.61 g, 55.1 mmol, 78%) as a light yellow solid. The analytical data is in agreement with the reported values.^[35]

TLC: R_f (silica) = 0.28 (CHCl₃/MeOH 10:1).

m.p.: 161-162 °C (ethanol/water).

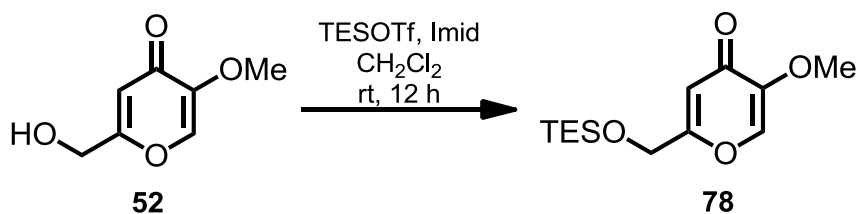
¹H-NMR: (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 3.64 (s, 3H, OMe), 4.29 (d, J = 6.2 Hz, 2H, H1), 5.73 (t, J = 6.2 Hz, 1H, OH), 6.29 (s, 1H, H3), 8.08 (s, 1H, H6).

¹³C-NMR: (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 56.2 (OMe), 59.3 (C1), 110.7 (C3), 139.0 (C6), 147.9 (C5), 168.0 (C2), 172.8 (C4).

FT-IR: (neat): $\tilde{\nu}$ = 3171 (brm), 3078 (m), 2978 (w), 1636 (s), 1600 (s), 1260 (s), 1222 (s), 1150 (s), 1089 (s), 1004 (s), 956 (s), 872 (s), 843 (m), 713 (s), 541 (s) cm^{-1} .

HRMS: (ESI): m/z calcd for $\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 179.0315; found: 179.0313.

2-(((Triethylsilyl)oxy)methyl)-5-methoxy-4H-pyran-4-one (78)



2-(hydroxymethyl)-5-methoxy-4H-pyran-4-one (52) [156.14]	411 mg	2.63 mmol	1.0 eq
TESOTf [264.34, ρ = 1.17]	1.09 g	4.12 mmol	1.6 eq
imidazole [68.09]	366 mg	5.37 mmol	2.0 eq

2-(Hydroxymethyl)-5-methoxy-4H-pyran-4-one (**52**) (411 mg, 2.63 mmol) was suspended in CH_2Cl_2 (20 mL). Imidazole (366 mg, 5.37 mmol) and Triethylsilyltriflate (1.09 g, 4.12 mmol) were added. The reaction mixture was stirred at rt for 20 h. The reaction was stopped by addition of water (60 mL). The organic layer was separated, the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3×25 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 . The solvents were removed *in vacuo*. The crude product was purified by column chromatography on silica ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 30:1) to give the protected pyran-4-one **78** (660 mg, 2.44 mmol, 93%) as colourless solid.

TLC: R_f (silica) = 0.68 (CHCl₃/MTBE 10:1).

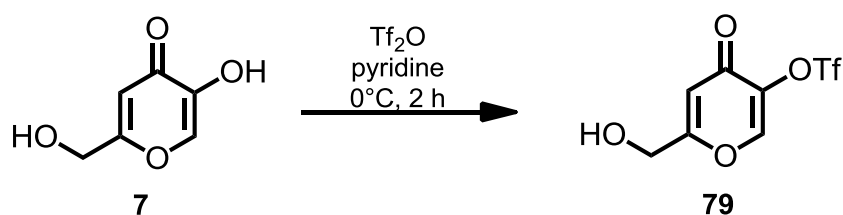
¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.63 (q, J = 8.0 Hz, 6H, 3 × SiCH₂), 0.95 (q, J = 8.0 Hz, 9H, 3 × CH₃), 3.74 (s, 3H, OMe), 4.45 (d, J = 0.9 Hz, 2H, H1), 6.51 (t, J = 0.9 Hz, 1H, H3), 7.50 (s, 1H, H6).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃): δ = 4.4 (SiCH₂), 6.7 (CH₂CH₃), 56.5 (OMe), 61.1 (C1), 111.5 (C3), 137.4 (C6), 148.8 (C5), 167.1 (C2), 174.4 (C4).

FT-IR: (neat): $\tilde{\nu}$ = 2955 (w), 2912 (w), 2876 (w), 1649 (vs), 1623 (s), 1597 (w), 1259 (m), 1219 (s), 1150 (s), 1105 (m), 1003 (s), 945 (w), 920 (w), 863 (m), 810 (m), 726 (vs), 644 (w), 529 (w) cm⁻¹.

HRMS: (ESI): m/z calcd for C₁₃H₂₃O₄Si [M + H]⁺: 271.1360; found: 271.1358.

6-(Hydroxymethyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl-trifluoromethanesulfonate (79)



kojic acid (7) [142.11]	200 mg	1.41 mmol	1.0 eq
trifluoromethanesulfonic anhydride [282.14, ρ = 1.68]	710 mg	2.52 mmol	1.8 eq
pyridine [79.1, ρ = 0.98]	4 mL		excess

Kojic acid (7) (200 mg, 1.41 mmol) was dissolved in pyridine (4 mL). The solution was cooled to 0 °C. Trifluoromethanesulfonic anhydride (710 mg, 2.52 mmol) was

added dropwise. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 2 h. The reaction was stopped by addition of brine (5 mL) and CHCl₃ (5 mL). The organic layer was separated, the aqueous layer was extracted with CHCl₃ (3 × 10 mL). The remaining oil was purified by column chromatography on silica (CHCl₃/MeOH 20:1) to give the protected triflate **79** (94.1 mg, 0.34 mmol, 24%) as colourless solid. The analytical data is in agreement with the reported values.^[36]

TLC: R_f (silica) = 0.35 (CHCl₃/MeOH 10:1).

m.p.: 63 °C (CHCl₃).

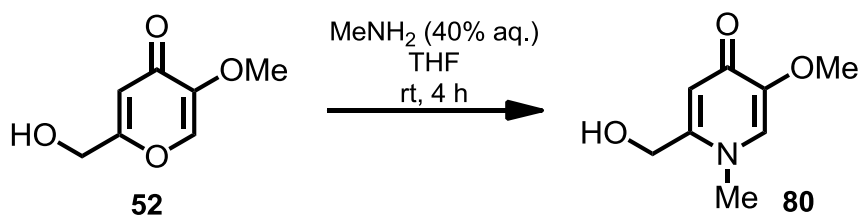
¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃): δ = 2.89 (s, 1H, OH), 4.55 (s, 2H, H1), 6.68 (s, 1H, H3), 8.05 (s, 1H, H6).

¹³C-NMR: (125 MHz, CDCl₃): δ = 60.7 (C1), 114.0 (C3), 118.8 (q, *J* = 321 Hz, CF₃), 141.1 (C5), 149.3 (C6), 169.0 (C2), 171.3 (C4).

¹⁹F-NMR (471 MHz, CDCl₃): δ = -73.10 (s, 3F, CF₃).

FT-IR: (neat): $\tilde{\nu}$ = 3426 (m), 3072 (w), 1658 (s), 1628 (m), 1424 (s), 1201 (s), 1177 (s), 1140 (s), 1114 (s), 1080 (m), 852 (s), 710 (m), 620 (s), 602 (s), 574 (m), 494 (m), 449 (m) cm⁻¹.

HRMS: (ESI): *m/z* calcd for C₇H₅F₃O₆S [M + Na]⁺: 296.9651; found: 296.9651.

2-(Hydroxymethyl)-5-methoxy-4H-pyran-4-one (80)

kojic acid methyl ether (52) [156.14]	30.4 mg	0.19 mmol	1.0 eq
methylamine (40% aq.)	100 mg	1.29 mmol	6.8 eq

Methylether **52** (30.4 mg, 0.19 mmol) was dissolved in water (4 mL). A solution of 40% aq. methylamine (100 mg, 1.29 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at rt for 24 h. Silica (3 g) was added and the solvents were removed *in vacuo*. After chromatographic purification on silica (CHCl₃/MeOH 10:1) pyridone **80** (21.4 mg, 0.13 mmol, 68%) was obtained as colourless solid.

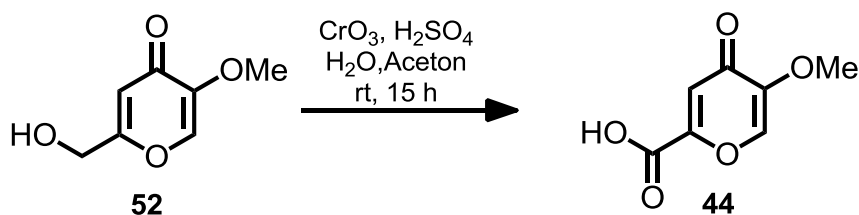
TLC: R_f (silica) = 0.25 (CHCl₃/MeOH 3:1).

¹H-NMR: (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.61 (s, 3H, NMe), 3.64 (s, 3H, OMe) 4.36 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H, H1), 5.56 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H, OH), 6.17 (s, 1H, H3), 7.44 (s, 1H, H6).

¹³C-NMR: (75 MHz, DMSO-d₆): δ = 39.4 (NMe), 56.1 (OMe), 59.3 (C1), 114.1 (C3), 126.0 (C6), 148.4 (C2), 148.5 (C5), 171.0 (C4).

HRMS: (ESI): *m/z* calcd for C₈H₁₂O₃N [M + H]⁺: 170.0812; found: 170.0812.

Comenic acid methyl ether (44)



kojic acid methyl ether (52) [156.14]	4.09 g	26.2 mmol	1.0 eq
chromium trioxide [99.99]	21.5 g	215 mmol	11 eq
sulfuric acid [98.08; $\rho = 1.84$]	17.4 mL	326 mmol	17 eq

Kojic acid methyl ether (**52**) (4.09 g, 26.2 mmol) was suspended in a mixture of acetone (300 mL) and water (40 mL). A solution of chromium trioxide (21.5 g, 215 mmol), sulfuric acid (17.4 mL, 326 mmol) in water (60 mL) was added. The reaction mixture was stirred at rt for 15 h, then *i*PrOH (150 mL) was added. The solution cleared up and a black precipitate formed. The reaction mixture was diluted with aq. 1 M NaOH (200 mL) and water (100 mL). Organic solvents were removed under reduced pressure. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (50 × 50 mL). 5-Methoxy-4-oxo-4*H*-pyran-2-carboxylic acid (**44**) (2.72 g, 16.0 mmol, 61%) was obtained as a colourless solid. The analytical data is in agreement with the reported values.^[23]

TLC: R_f (silica) = 0.10 (CHCl₃/MeOH 2:1).

m.p.: 260 °C decomp. (H₂O/EtOAc).

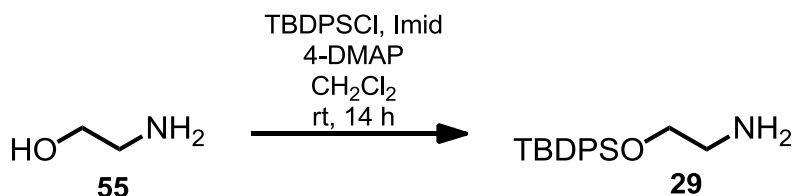
¹H-NMR: (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 3.69 (s, 3H, OMe), 6.90 (s, 1H, H3), 8.27 (s, 1H, H6), 14.48 (bs, 1H, H1).

^{13}C -NMR: (75 MHz, DMSO- d_6): δ = 56.3 (OMe), 116.8 (C3), 139.6 (C6), 149.4 (C5), 152.5 (C2), 160.8 (C1), 172.7 (C4).

FT-IR: (neat): $\tilde{\nu}$ = 3082 (m), 2789 (w), 1730 (m), 1621 (s), 1588 (s), 1546 (s), 1441 (m), 1252 (s), 1226 (s), 1183 (s), 983 (s), 941 (s), 903 (s), 863 (s), 762 (s), 631 (m) cm^{-1} .

HRMS: (ESI): m/z calcd for $\text{C}_7\text{H}_5\text{O}_5$ $[\text{M}]^-$: 169.0142; found: 169.0145.

2-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)ethylamine (29)



<i>tert</i> -butylchlorodiphenylsilane [274.87; ρ = 1.06]	8.87 g	32.3 mmol	1.0 eq
Ethanolamine (55) [61.08; ρ = 0.72]	2.01 g	33.0 mmol	1.0 eq
imidazole [68.08]	2.25 g	33.0 mmol	1.0 eq
4-dimethylaminopyridine [122.17]	0.06 g	0.49 mmol	cat.

Imidazole (2.25 g, 33.0 mmol), 4-DMAP (60 mg, 0.49 mmol) and *tert*-butylchlorodiphenylsilane (8.87 g, 32.3 mmol) were added to a solution of ethanolamine (56) (2.01 g, 33.0 mmol) in CH_2Cl_2 (160 mL) at rt. After 24 h water (100 mL) was added. The organic layer was separated. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 \times 60 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 . The solvent was removed under reduced pressure. The crude product was subjected to a chromatographic purification on silica ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{aq. NH}_3$ 200:10:0.1) to give the

amine **29** (9.49 g, 31.7 mmol, 98%) as a colourless oil. The analytical data is in agreement with the reported values.^[27]

TLC: R_f (silica) = 0.18 (CHCl₃/MeOH 10:1).

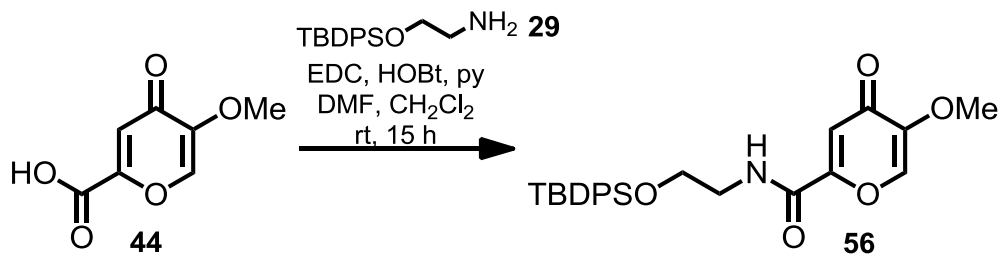
¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.09 (s, 9H, Si^tBu), 1.34 (s, 2H, NH₂), 2.81 (t, J = 5.3 Hz, 2H, H₁₉), 3.68 (t, J = 5.3 Hz, 2H, H₂₀), 7.35-7.47 (m, 6H, H_{ar}), 7.65-7.70 (m, 4H, H_{ar}).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃): δ = 19.4 (SiCMe₃), 27.0 (3 × C, SiCMe₃), 44.5 (C₁₉), 66.4 (C₂₀), 127.8 (4 × C_{ar}), 129.8 (2 × C_{ar}), 133.9 (2 × C_{ar,q}), 135.7 (4 × C_{ar}).

FT-IR: (neat): $\tilde{\nu}$ = 2930 (m), 2857 (m), 1472 (m), 1427 (m), 1108 (s), 1052 (m), 909 (m), 821 (m), 734 (m), 699 (s), 612 (s), 501 (s), 486 (s) cm⁻¹.

HRMS: (ESI): m/z calcd for C₁₈H₂₆NOSi [M + H]⁺: 300.1778; found: 300.1781.

(2-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)ethyl)-5-methoxy-4-oxo-4*H*-pyran-2-carboxamide
(**56**)



comenic acid methyl ether (44) [170.12]	1.46 g	8.58 mmol	1.1 eq
amine 29 [299.48]	2.34 g	7.83 mmol	1.0 eq
EDC·HCl [191.71]	2.09 g	10.9 mmol	1.4 eq

HOBt [153.13]	1.98 g	12.9 mmol	1.7 eq
pyridine [79.10; $\rho = 0.73$]	10.4 g	131 mmol	17 eq

Acid **44** (1.46 g, 8.58 mmol) was dissolved in a mixture of DMF (50 mL) and CH_2Cl_2 (40 mL). The solution was cooled to 0 °C. Pyridine (10.4 g, 131 mmol), HOBt (1.98 g, 12.9 mmol), EDC (2.09 g, 10.9 mmol) and amine **29** (2.34 g, 7.83 mmol) were added. After 1 h the reaction mixture was warmed to rt and stirred for 36 h. A mixture of sat. aq. NH_4Cl (160 mL) and 1 M HCl (25 mL) was added. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3×50 mL). The combined organic layers were washed with brine (150 mL) and dried over Na_2SO_4 . The solvents were removed under reduced pressure. The crude product was subjected to a chromatographic purification on silica ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 50:1 \rightarrow 35:1) to give the amide **56** (3.42 g, 7.57 mmol, 97%) as a light yellow solid.

TLC: R_f (silica) = 0.34 ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 20:1).

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, CDCl_3) δ = 1.08 (s, 9H, Si^tBu), 3.56 (dt, J = 5.3, 5.4 Hz, 2H, H19), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 3.83 (t, J = 5.2 Hz, 2H, H20), 7.07 (t, J = 5.4 Hz, 1H, NH), 7.15 (s, 1H, H3), 7.33–7.46 (m, 6H, H_{ar}), 7.48 (s, 1H, H6), 7.60–7.67 (m, 4H, H_{ar}).

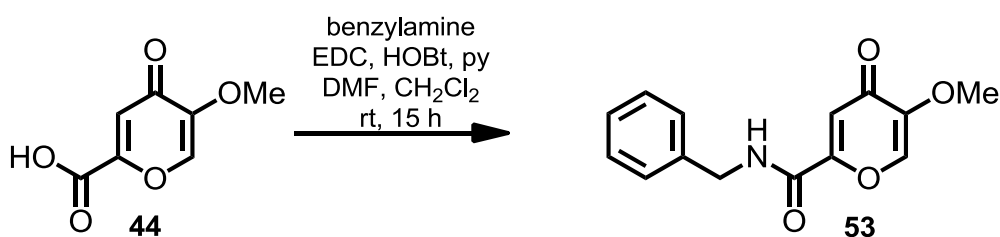
$^{13}\text{C-NMR}$: (100 MHz, CDCl_3): δ = 19.3 (SiCMe_3), 26.9 ($3 \times \text{C}$, SiCMe_3), 41.8 (C19), 56.7 (OMe), 62.3 (C20), 115.3 (C3), 128.0 ($4 \times \text{C}_{\text{ar}}$), 130.1 ($2 \times \text{C}_{\text{ar}}$), 133.1 ($2 \times \text{C}_{\text{ar,q}}$), 135.5 ($4 \times \text{C}_{\text{ar}}$), 136.7 (C6), 150.0 (C5), 154.7 (C2), 158.4 (C1), 173.9 (C4).

FT-IR: (neat): $\tilde{\nu}$ = 2932 (w), 2899 (w), 1682 (s), 1641 (s), 1510 (s), 1427 (m), 1259 (m), 1219 (m), 1099 (s), 994 (m), 935 (m), 880 (m), 815 (m), 740 (m), 698

(s), 613 (s), 558 (m), 489 (s) cm^{-1} .

HRMS: (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{NO}_5\text{SiNa}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 474.1707; found: 474.1709.

N-benzyl-5-methoxy-4-oxo-4H-pyran-2-carboxamide (53)

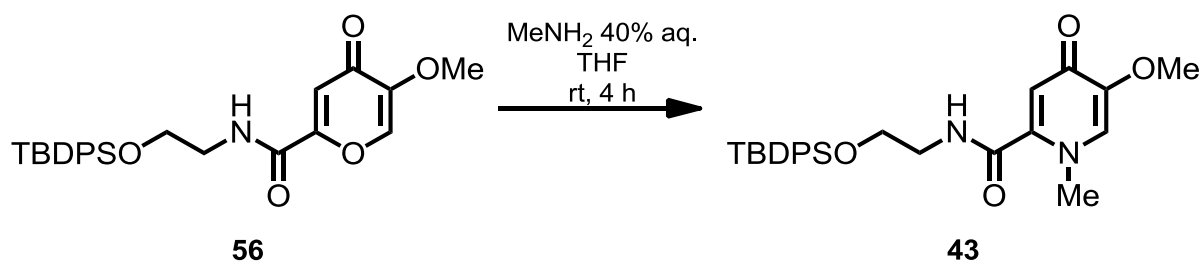


comenic acid methyl ether (44) [170.12]	395 mg	2.32 mmol	1.0 eq
benzylamine [107.15]	249 mg	2.32 mmol	1.0 eq
EDC·HCl [191.71]	558 mg	2.91 mmol	1.3 eq
HOBt [153.13]	533 mg	3.48 mmol	1.5 eq
pyridine [79.10; $\rho = 0.73$]	1.95 g	24.7 mmol	10.6 eq

Acid **44** (395 mg, 2.32 mmol) was dissolved in pyridine (1.95 g, 24.7 mmol). A mixture of DMF (12 mL) and CH_2Cl_2 (12 mL) was added and the solution was cooled to 0 °C. HOBt (533 mg, 3.48 mmol), EDC (558 mg, 2.91 mmol) and benzylamine (249 mg, 2.32 mmol) were added. The reaction mixture was warmed to rt and stirred for 16 h. A mixture of sat. aq. NH_4Cl (100 mL) and 1 M HCl (20 mL) was added. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3×60 mL). The combined organic layers were washed with brine (150 mL) and dried over Na_2SO_4 . The solvents were removed under reduced pressure. The crude product was subjected to a chromatographic purification on silica ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 50:1) to give the amide **53** (479 mg, 1.84 mmol, 79%) as a colourless solid.

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃): δ = 44.2 (CH₂), 56.8 (OMe), 115.7 (C3), 128.3 (2 × C_{ar}), 128.3 (C_{ar}), 129.1 (2 × C_{ar}), 136.7 (C6), 137.0 (C_{ar,q}), 150.1 (C5), 154.6 (C2), 158.5 (C1), 173.9 (C4).

**(2-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)ethyl)-5-methoxy-*N*-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-
pyridine-2-carboxamide (43)**



pyrone 56 [451.59]	3.42 g	7.57 mmol	1.0 eq
methylamine (40% aq.)	7.95 g	102 mmol	13 eq

Seite 54

with brine (35 mL) and dried over Na₂SO₄. The solvents were removed under reduced pressure. The remaining oil was purified by chromatography on silica (CHCl₃/MeOH 40:1 → 20:1) to give pyridone **43** (3.22 g, 6.93 mmol, 92%) as a pale yellow foam.

TLC: R_f (silica) = 0.42 (CHCl₃/MeOH 10:1).

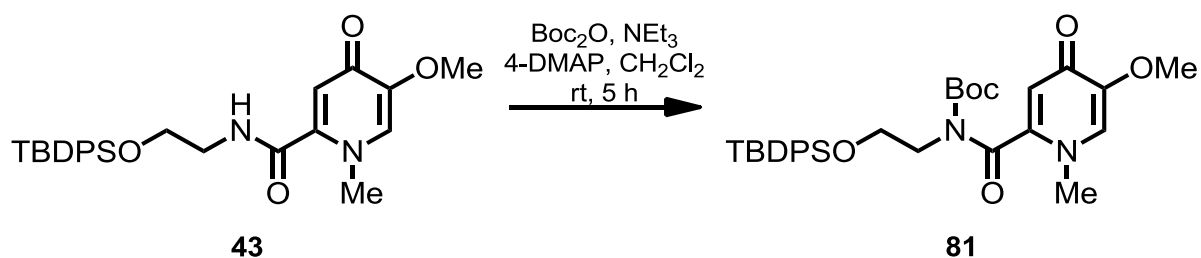
¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.03 (s, 9H, Si^tBu), 3.57 (dt, *J* = 5.7, 5.7 Hz, 2H, H₁₉), 3.68 (s, 3H, -NMe), 3.74 (s, 3H, OMe), 3.85 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H, H₂₀), 6.45 (s, 1H, H₃), 6.85 (s, 1H, H₆), 7.31-7.47 (m, 6H, H_{ar}), 7.58-7.72 (m, 4H, H_{ar}), 8.13 (s, 1H, NH).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃): δ = 19.2 (SiCMe₃), 26.8 (3 × C, SiCMe₃), 42.3 (C₁₉), 42.3 (NMe), 56.4 (OMe), 62.2 (C₂₀), 115.3 (C₃), 124.3 (C₆), 127.8 (4 × C_{ar}), 129.8 (2 × C_{ar}), 133.4 (2 × C_{ar,q}), 135.6 (4 × C_{ar}), 143.8 (C₂), 150.2 (C₅), 163.3 (C₁), 171.8 (C₄).

FT-IR: (neat): $\tilde{\nu}$ = 2930 (m), 2855 (m), 1665 (m), 1618 (s), 1561 (s), 1427 (s), 1308 (m), 1264 (m), 1232 (m), 1105(s), 997 (m), 822 (m), 735 (s), 700 (vs), 611 (s), 502 (s), 486 (s) cm⁻¹.

HRMS: (ESI): *m/z* calcd for C₂₆H₃₃N₂O₄Si [M + H]⁺: 465.2204; found: 465.2201.

***tert*-Butyl 2-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)ethyl(5-methoxy-1-methyl-4-oxo-1,4-dihydropyridine-2-carbonyl)carbamate (**81**)**



pyridone 43 [464.63]	308 mg	0.66 mmol	1.0 eq
Boc ₂ O [218.25]	294 mg	1.35 mmol	2.0 eq
triethylamine [101.19; ρ = 0.726]	150 mg	1.48 mmol	2.3 eq
4-dimethylaminopyridine [122.17]	85 mg	0.70 mmol	1.0 eq

Pyridone **43** (308 mg, 0.66 mmol) was dissolved in CH₂Cl₂ (6 mL). Triethylamine (150 mg, 1.48 mmol), 4-DMAP (85 mg, 0.70 mmol) and Boc₂O (294 mg, 1.35 mmol) were added. The reaction mixture was stirred at rt for 5 h. The solvents were removed under reduced pressure. The crude product was purified by chromatography on silica (CHCl₃/MeOH, 20:1) to give Boc-protected pyridone **81** (653 mg, 1.16 mmol, 93%) as a brownish foam.

TLC: R_f (silica) = 0.46 (CHCl₃/MeOH 10:1).

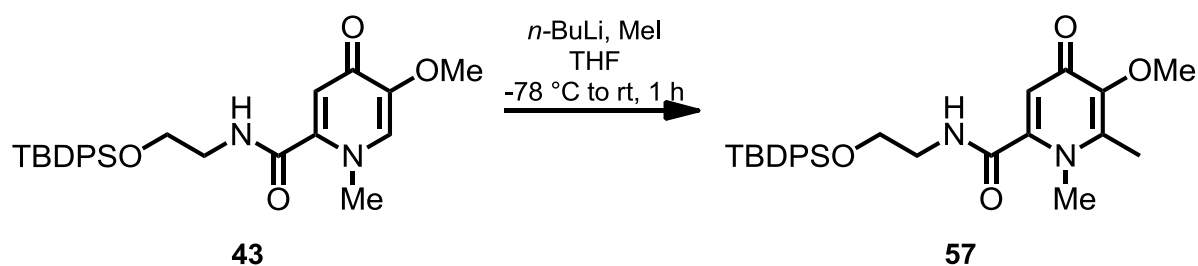
¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.03 (s, 9H, Si^tBu), 1.30 (s, 9H, O^tBu), 3.58 (s, 3H, NMe), 3.81 (s, 3H, OMe), 3.86 (bs, 2H, H₂₀), 3.98 (bs, 2H, H₁₉), 6.34 (s, 1H, H₃), 6.93 (s, 1H, H₆), 7.34-7.47 (m, 6H, H_{ar}), 7.62-7.69 (m, 4H, H_{ar}).

¹³C-NMR: (100 MHz, CDCl₃): δ = 19.3 (SiCMe₃), 27.0 (3 × C, SiCMe₃), 27.9 (3 × C, OCM₃), 41.9 (NMe), 46.7 (C₁₉), 56.7 (OMe), 61.5 (C₂₀), 85.3 (OCMe₃), 112.5 (C₃), 123.5 (C₆), 127.9 (4 × C_{ar}), 130.0 (2 × C_{ar}), 133.3 (2 × C_{ar,q}).

135.7 ($4 \times C_{ar}$), 145.2 (C2), 150.6 (C5), 152.1 (NCO), 165.4 (C1), 170.1 (C4).

HRMS: (ESI): m/z calcd for $C_{31}H_{40}N_2O_6Si$ $[M + H]^+$: 565.2728; found: 565.2728.

(2-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)ethyl)-5-methoxy-*N*,6-dimethyl-4-oxo-1,4-dihydro-pyridine-2-carboxamide (**57**)



pyridone 43 [464.63]	198 mg	0.43 mmol	1.0 eq
<i>n</i> -BuLi, 2.5 M in hexane	0.50 mL	1.25 mmol	2.9 eq
iodomethane [141.94; $\rho = 2.27$]	275 mg	1.93 mmol	4.5 eq

Pyridone **43** (198 mg, 0.43 mmol) was dissolved in THF (6 mL) and cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. *n*-BuLi (2.5 M in hexane, 0.50 mL, 1.25 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at that temperature for 15 min. Iodomethane (275 mg, 1.93 mmol) was added. After 30 min the temperature was slowly warmed to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. The reaction was stopped by addition of aq. methylamine (40%; 2 mL), sat. aq. NH_4Cl (8 mL), water (5 mL) and CHCl_3 (20 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with CHCl_3 ($3 \times 10\text{ mL}$). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 . Solvent removal at reduced pressure gave crude product, which was subjected to chromatography on silica ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, 20:1). 6-Methylpyridone **57** (145 mg, 0.30 mmol, 70%) was obtained as colourless foam.

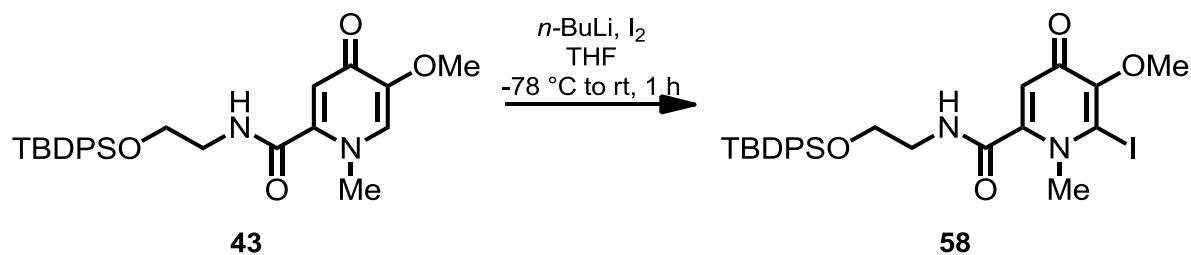
TLC: R_f (silica) = 0.46 ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 10:1).

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.05 (s, 9H, Si^tBu), 2.25 (s, 3H, C7), 3.51 (s, 3H, -NMe), 3.60 (dt, J = 5.7, 5.7 Hz, 2H, H19), 3.69 (s, 3H, OMe), 3.89 (t, J = 5.7 Hz, 2H, H20), 6.22 (s, 1H, H3), 6.85 (s, 1H, H6), 7.33-7.46 (m, 6H, H_{ar}), 7.64-7.73 (m, 4H, H_{ar}), 8.83 (bs, 1H, NH).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃): δ = 13.1 (C7), 19.3 (SiCMe₃), 27.0 (3 \times C, SiCMe₃), 37.9 (NMe), 42.3 (C19), 59.4 (OMe), 62.5 (C20), 116.5 (C3), 127.9 (4 \times C_{ar}), 129.9 (2 \times C_{ar}), 133.5 (2 \times C_{ar,q}), 135.7 (4 \times C_{ar}), 142.1 (C6), 145.8 (C2), 147.5 (C5), 164.2 (C1), 172.7 (C4).

HRMS: (ESI): m/z calcd for C₂₇H₃₅N₂O₄Si [M + H]⁺: 479.2361; found: 479.2360.

(2-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)ethyl)-6-iodo-5-methoxy-*N*-methyl-4-oxo-1,4-dihydropyridine-2-carboxamide (58)



pyridone 43 [464.63]	165 mg	0.36 mmol	1.0 eq
<i>n</i> -BuLi, 2.5 M in hexane [64.06]	0.50 mL	1.25 mmol	3.5 eq
iodine [253.81]	317 mg	1.25 mmol	3.5 eq

Pyridone **43** (165 mg, 0.36 mmol) was dissolved in THF (4 mL). The solution was cooled to -78 °C. *n*-BuLi (2.5 M in hexane, 0.50 mL, 1.25 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at that temperature for 10 min, at that point iodine (317 mg, 1.25 mmol) was added. After 30 min the temperature was slowly warmed

to rt. The reaction was stopped by addition of water (10 mL). It was then poured into a mixture of sat. aq. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (30 mL) and ethyl acetate (20 mL). The organic layer was separated, the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3×12 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and the solvents were removed *in vacuo*. The crude product was purified by chromatography on silica ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 20:1) to give the iodinated pyridone **58** (150 mg, 0.26 mmol, 71%) as a yellow foam.

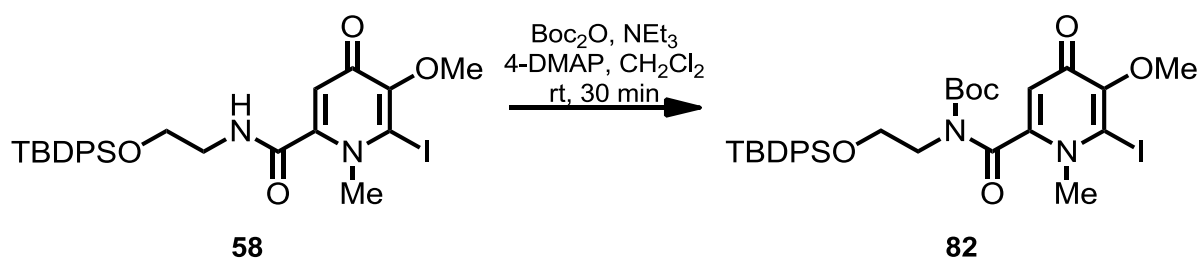
TLC: R_f (silica) = 0.28 ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 20:1).

^1H -NMR: (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.06 (s, 9H, Si^tBu), 3.60 (dt, J = 5.7, 5.7 Hz, 2H, H19), 3.73 (s, 3H, OMe), 3.80 (s, 3H, NMe), 3.88 (t, J = 5.8 Hz, 2H, H20), 6.29 (s, 1H, H3), 7.31-7.47 (m, 6H, H_{ar}), 7.62-7.75 (m, 4H, H_{ar}), 8.51 (t, J = 5.4 Hz, 1H, NH).

^{13}C -NMR: (75 MHz, CDCl_3): δ = 19.3 (SiCMe_3), 27.0 ($3 \times \text{C}$, SiCMe_3), 42.4 (C19), 47.9 (NMe), 59.0 (OMe), 62.4 (C20), 109.1 (C6), 117.0 (C3), 127.9 ($4 \times \text{C}_{\text{ar}}$), 129.9 ($2 \times \text{C}_{\text{ar}}$), 133.5 ($2 \times \text{C}_{\text{ar,q}}$), 135.7 ($4 \times \text{C}_{\text{ar}}$), 147.0 (C2), 152.3 (C5), 163.5 (C1), 170.4 (C4).

HRMS: (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{IN}_2\text{O}_4\text{SiNa}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 613.0990; found: 613.0989.

***tert*-Butyl(2-(((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)ethyl)(6-iodo-5-methoxy-1-methyl-4-oxo-1,4-dihydropyridine-2-carbonyl)carbamate (**82**)**



iodopyridone 58 [590.11]	150 mg	0.25 mmol	1.0 eq
Boc_2O [218.25]	112 mg	0.51 mmol	2.1 eq
triethylamine [101.19; $\rho = 0.726$]	53 mg	0.52 mmol	2.1 eq
4-dimethylaminopyridine [122.17]	31 mg	0.25 mmol	1.0 eq

Iodopyridone **58** (150 mg, 0.25 mmol), was dissolved in CH_2Cl_2 (3.5 mL). Triethylamine (53 mg, 0.52 mmol), 4-DMAP (31 mg, 0.25 mmol) and Boc_2O (112 mg, 0.51 mmol) were added. The reaction mixture was stirred at rt for 20 min. The solvents were removed under reduced pressure. The crude product was purified by chromatography on silica ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, 40:1). The protected iodopyridone **82** (147 mg, 0.21 mmol, 85%) was obtained as a yellow solid.

TLC: R_f (silica) = 0.21 (pentane/MTBE 5:1).

m.p.: 161-162 °C (decomposition, CHCl_3).

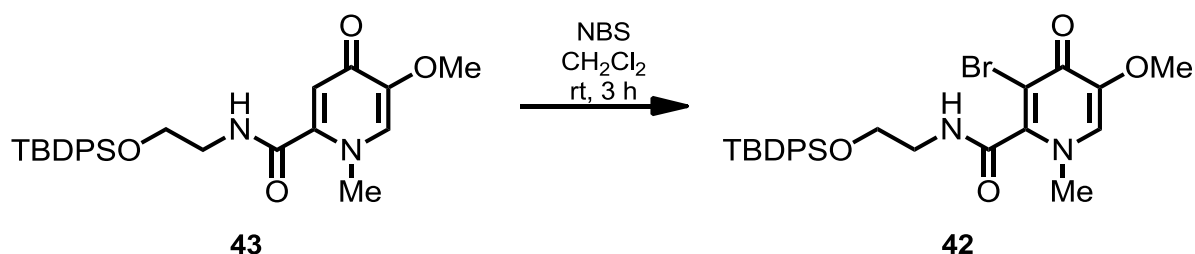
$^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.04 (s, 9H, Si^tBu) 1.31 (s, 9H, O^tBu), 3.73 (s, 3H, NMe), 3.78-3.99 (m, 4H, $\text{H}_{19} \wedge \text{H}_{20}$), 3.94 (s, 3H, OMe), 6.27 (s, 1H, H_3), 7.31 (m, 6H, H_{ar}), 7.63-7.69 (m, 4H, H_{ar}).

^{13}C -NMR: (75 MHz, CDCl_3): δ = 19.2 (SiMe_3), 26.9 ($3 \times \text{C}$, SiMe_3), 27.8 ($3 \times \text{C}$, OCMe_3), 46.5 (C19), 47.6 (NMe), 59.3 (OMe), 61.3 (C20), 85.6 (OCMe_3), 107.8 (C6), 113.5 (C3), 127.9 ($4 \times \text{C}_{\text{ar}}$), 130.0 ($2 \times \text{C}_{\text{ar}}$), 133.1 ($2 \times \text{C}_{\text{ar,q}}$), 135.6 ($4 \times \text{C}_{\text{ar}}$), 147.5 (C2), 151.6 (NCO), 152.9 (C5), 165.0 (C1), 170.1 (C4).

FT-IR: (neat): $\tilde{\nu}$ = 2933 (w), 2875 (w), 2857 (w), 1743 (m), 1666 (s), 1587 (s), 1557 (s), 1427 (m), 1382 (m), 1368 (m), 1338 (m), 1309 (m), 1277 (m), 1223 (s), 1167 (s), 1130 (vs), 1106 (s), 931 (m), 742 (m), 730 (s), 700 (vs), 505 (s), 482 (m) cm^{-1} .

HRMS: (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{IN}_2\text{O}_6\text{Si}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 691.1695; found: 691.1685.

3-Bromo-(2-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)ethyl)-5-methoxy-*N*-methyl-4-oxo-1,4-dihydropyridine-2-carboxamide (42)



pyridone 43 [464.63]	3.21 g	6.91 mmol	1.0 eq
<i>N</i> -bromosuccinimide [177.99]	3.50 g	19.7 mmol	2.9 eq

To a solution of pyridone **43** (3.21 g, 6.91 mmol) in CH_2Cl_2 (50 mL) NBS (3.50 g, 19.7 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at rt for 2.5 h and then poured into aq. 1 M NaOH (100 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3×40 mL). The combined organic layers were washed with brine (50 mL) and dried over Na_2SO_4 . The solvent was removed

under reduced pressure. The remaining oil was purified by chromatography on silica (CHCl₃/MeOH 20:1) to give the 3-bromo pyridone **42** (3.63 g, 6.68 mmol, 97%) as pale yellow foam.

TLC: R_f (silica) = 0.39 (CHCl₃/MeOH 10:1).

m.p.: 173 °C decomp. (CHCl₃).

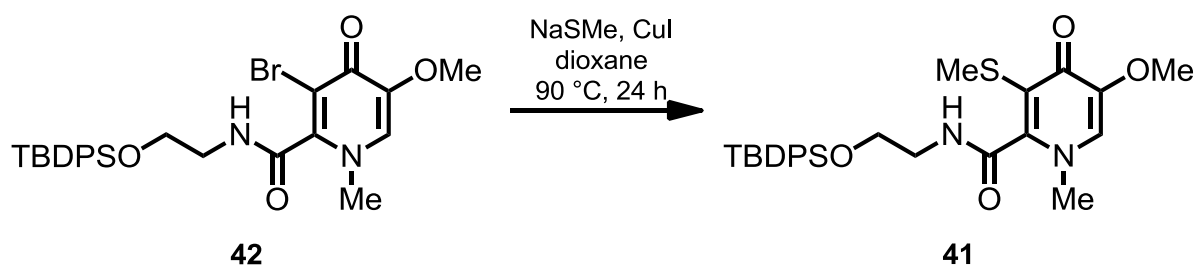
¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.06 (s, 9H, Si^tBu), 3.64 (dt, *J* = 5.9, 5.9 Hz, 2H, H₁₉), 3.65 (s, 3H, NMe), 3.67 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H, OMe), 3.94 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, H₂₀), 6.83 (s, 1H, H₆), 7.35-7.44 (m, 6H, H_{ar}), 7.67-7.71 (m, 4H, H_{ar}), 8.15 (s, 1H, NH).

¹³C-NMR: (125 MHz, CDCl₃): δ = 19.3 (SiCMe₃), 27.0 (3 × C, SiCMe₃), 42.3 (C₁₉), 43.0 (NMe), 57.2 (OMe), 62.2 (C₂₀), 110.1 (C₃), 124.4 (C₆), 128.0 (4 × C_{ar}), 130.0 (2 × C_{ar}), 133.5 (2 × C_{ar,q}), 135.7 (4 × C_{ar}), 144.0 (C₂), 148.0 (C₅), 161.7 (C₁), 167.3 (C₄).

FT-IR: (neat): $\tilde{\nu}$ = 2932 (m), 2856 (m), 1665 (m), 1565 (s), 1511 (m), 1427 (m), 1293 (m), 1232 (m), 1104 (s), 998 (m), 822 (m), 736 (m), 700 (vs), 612 (s), 502 (vs), 486 (vs), 427 (m) cm⁻¹.

HRMS: (ESI): *m/z* calcd for C₂₆H₃₂BrN₂O₄Si [M + H]⁺: 545.1289; found: 545.1288.

(2-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)ethyl)-5-methoxy-*N*-methyl-3-(methylthio)-4-oxo-1,4-dihydropyridine-2-carboxamide (41**)**



3-bromo pyridone 42 [543.52]	258 mg	0.47 mmol	1.0 eq
sodium methanethiolate [70.09]	108 mg	1.54 mmol	3.3 eq
copper iodide [190.45]	110 mg	0.58 mmol	1.2 eq

3-Bromo pyridone **42** (258 mg, 0.47 mmol) was dissolved in dioxane (5 mL). NaSMe (108 mg, 1.54 mmol) and CuI (110 mg, 0.58 mmol) were added. The reaction mixture was heated to 90 °C and was stirred at that temperature for 24 h. The reaction was stopped by addition of sat. aq. NaHCO₃ (25 mL) and CHCl₃ (15 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with CHCl₃ (3 × 15 mL). The solvents were removed under reduced pressure. The resulting oil was diluted with THF (30 mL) and sat. aq. Na₂EDTA (30 mL). The emulsion was vigorously stirred at 50 °C for 80 min, then added to a mixture of CHCl₃ (20 mL) and water (35 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with CHCl₃ (3 × 15 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄. The solvents were removed *in vacuo*. The remaining oil was purified by chromatography on silica (CHCl₃/MeOH 33:1), furnishing 3-thiomethyl pyridone **41** (187 mg, 0.37 mmol, 78%) as a colourless foam.

TLC: R_f (silica) = 0.18 (CHCl₃/MeOH 20:1).

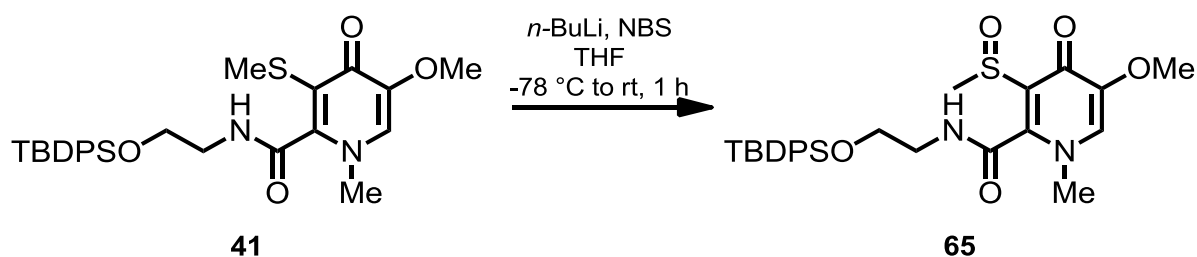
¹H-NMR: (600 MHz, CDCl₃): δ = 1.05 (s, 9H, Si^tBu), 2.04 (s, 3H, SMe), 3.61 (s, 3H, NMe), 3.64 (s, 3H, OMe), 3.65 (dt, *J* = 6.2, 6.2 Hz, 2H, H₁₉), 3.94 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, H₂₀), 6.72 (s, 1H, H₆), 7.33-7.41 (m, 6H, H_{ar}), 7.67-7.72 (m, 4H, H_{ar}), 8.46 (bs, 1H, NH).

¹³C-NMR: (100 MHz, CDCl₃): δ = 17.3 (SMe), 19.2 (SiCMe₃), 26.9 (3 × C, SiCMe₃), 42.0 (C₁₉), 42.6 (NMe), 56.8 (OMe), 62.2 (C₂₀), 119.5 (C₃), 123.9 (C₆), 127.8 (4 × C_{ar}), 129.8 (2 × C_{ar}), 133.5 (2 × C_{ar,q}), 135.6 (4 × C_{ar}), 147.9 (C₂), 148.3 (C₅), 162.1 (C₁), 170.4 (C₄).

FT-IR: (neat): $\tilde{\nu}$ = 2929 (w), 2856 (w), 1664 (m), 1617 (m), 1571 (s), 1554 (s), 1285 (s), 1234 (s), 1103 (s), 823 (m), 735 (m), 701 (vs), 612 (m), 503 (s), 488 (s) cm⁻¹.

HRMS: (ESI): *m/z* calcd for C₂₇H₃₅N₂O₄SSi [M + H]⁺: 511.2081; found: 511.2078.

***N*-(2-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)ethyl)-5-methoxy-1-methyl-3-(methylsulfinyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridine-2-carboxamide (65)**



3-thiomethyl pyridone 41 [510.72]	43.6 mg	85.4 μmol	1.0 eq
<i>n</i> -BuLi, 2.5 M in hexane	0.1 mL	0.3 μmol	3.5 eq
<i>N</i> -bromosuccinimide [177.99]	35.4 mg	199 μmol	2.3 eq

3-Thiomethyl pyridone **41** (43.6 mg, 85.4 μmol) was dissolved in THF (4 mL) and cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. *n*-BuLi (2.5 M in hexane, 0.1 mL, 0.3 μmol) was added. The reaction mixture was stirred at that temperature for 10 min. NBS (35.4 mg, 199 μmol) was added and after 20 min the temperature was slowly warmed to rt. MTBE (10 mL) and 1 M NaOH (10 mL) were added after 2 h. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with MTBE ($3 \times 10\text{ mL}$). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 . Solvent removal at reduced pressure gave crude product, which was subjected to chromatography on silica ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, 20:1). Sulfoxide **65** (24.7 mg, 47.0 μmol , 55%) was obtained as colourless foam.

TLC: R_f (silica) = 0.26 ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 10:1).

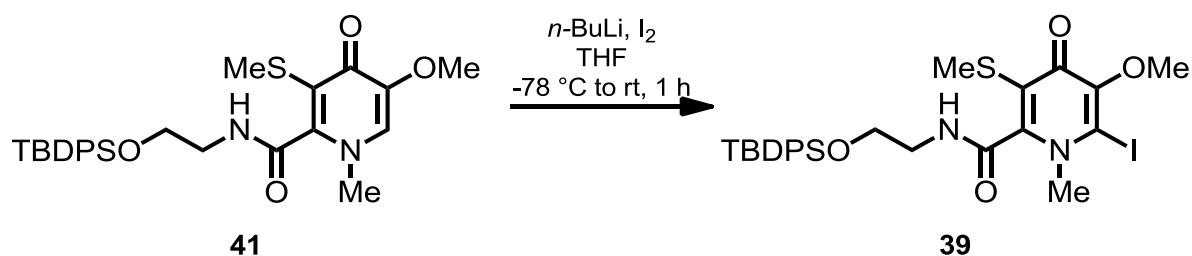
^1H -NMR: (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.05 (s, 9H, Si^tBu), 2.97 (s, 3H, *SOMe*), 3.47-3.60 (m, 1H, H19), 3.65 (s, 3H, *NMe*), 3.76 (s, 3H, *OMe*), 3.83-3.91 (m, 2H, H20), 6.84 (s, 1H, H6), 7.34-7.43 (m, 6H, H_{ar}), 7.66-7.69 (m, 4H, H_{ar}), 8.62 (bs, 1H, NH).

^{13}C -NMR: (75 MHz, CDCl_3): δ = 19.3 (SiCMe_3), 27.0 ($3 \times \text{C}$, SiCMe_3), 37.7 (*SOMe*), 42.2 (*NMe*), 42.5 (C19), 56.6 (*OMe*), 62.3 (C20), 123.3 (C6), 123.8 (C3), 127.9 ($4 \times \text{C}_{\text{ar}}$), 129.9 ($2 \times \text{C}_{\text{ar}}$), 133.6 ($2 \times \text{C}_{\text{ar,q}}$), 135.7 ($4 \times \text{C}_{\text{ar}}$), 145.4 (C2), 150.0 (C5), 160.7 (C1), 168.2 (C4).

FT-IR: (film): $\tilde{\nu}$ = 3218 (w), 3049 (w), 2932 (w), 2858 (w), 2238(w), 1667 (m), 1557 (m), 1428 (m), 1286 (m), 1241 (m), 1106 (m), 1039 (m), 907 (s), 823 (m), 726 (vs), 701 (vs), 645 (m), 613 (m), 503 (s), 488 (s) cm^{-1} .

HRMS: (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5\text{SSi}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 527.2030; found: 527.2024.

(2-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)ethyl)-6-iodo-5-methoxy-*N*-methyl-3-(methylthio)-4-oxo-1,4-dihydropyridine-2-carboxamide (39)



3-thiomethyl pyridone 41 [510.72]	144 mg	0.28 mmol	1.0 eq
<i>n</i> -BuLi, 2.5 M in hexane	0.33 mL	0.83 mmol	3.0 eq
iodine [253.81]	283 mg	1.12 mmol	4.0 eq

3-Thiomethyl pyridone **41** (144 mg, 0.28 mmol) was dissolved in THF (4 mL) and cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. *n*-BuLi (2.5 M in hexane, 0.33 mL, 0.83 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at that temperature for 20 min. Iodine (283 mg, 1.12 mmol) was added and after 20 min the temperature was slowly warmed to rt. The reaction was stopped by addition of sat. aq. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (10 mL), water (15 mL) and CHCl_3 (20 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with CHCl_3 ($3 \times 10\text{ mL}$). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 . Solvent removal at reduced pressure provided a brown foam, which was subjected to chromatography on silica ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, 20:1). Iodopyridone **39** (163 mg, 0.26 mmol, 91%) was obtained as a pale yellow solid.

TLC: R_f (silica) = 0.46 ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 20:1).

m.p.: $166\text{--}167\text{ }^{\circ}\text{C}$ (toluene/ CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.07 (s, 9H, Si^tBu), 2.15 (s, 3H, SMe), 3.65 (dt, J = 5.8, 5.8 Hz, 2H, H19), 3.77 (s, 3H, OMe), 3.82 (s, 3H, NMe), 3.95 (t,

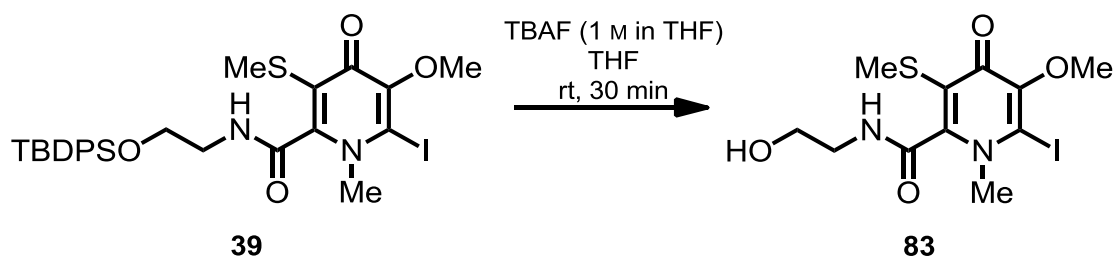
$J = 5.8$ Hz, 2H, H₂₀), 7.34-7.44 (m, 6H, H_{ar}), 7.67-7.72 (m, 4H, H_{ar}), 7.98 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H, NH).

¹³C-NMR: (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 17.2$ (SMe), 19.3 (SiCMe₃), 27.0 (3 × C, SiCMe₃), 42.5 (C19), 48.3 (NMe), 59.2 (OMe), 62.3 (C20), 107.6 (C6), 122.0 (C3), 127.9 (4 × C_{ar}), 130.0 (2 × C_{ar}), 133.5 (2 × C_{ar,q}), 135.7 (4 × C_{ar}), 149.3 (C2), 151.1 (C5), 162.5 (C1), 168.7 (C4).

FT-IR: (neat): $\tilde{\nu} = 2949$ (w), 2879 (w), 1653 (m), 1550 (s), 1424 (m), 1265 (m), 1233 (m), 1126 (s), 991 (m), 818 (m), 751 (s), 729 (vs), 705 (s), 684 (m), 510 (s), 487 (s) cm⁻¹.

HRMS: (ESI): m/z calcd for C₂₇H₃₄IN₂O₄SSi [M + H]⁺: 637.1048; found: 637.1044.

***N*-(2-Hydroxyethyl)-6-iodo-5-methoxy-1-methyl-3-(methylthio)-4-oxo-1,4-dihydropyridine-2-carboxamide (83)**



iodopyridone 39 [636.62]	119 mg	0.19 mmol	1.0 eq
TBAF (1 M in THF) [261.46]	234 μ L	0.23 mmol	1.2 eq

TBDPS-Iodopyridone **39** (119 mg, 0.19 μ mol) was dissolved in THF (5 mL). TBAF (1 M in THF, 234 μ L, 0.23 mmol) was added and the solution was stirred at rt for 30 min. The reaction mixture was poured into a mixture of sat. aq. NH₄Cl (15 mL). The aqueous layer was extracted with CHCl₃ (4 × 8 mL). The organic layer was dried

over Na₂SO₄. The solvents were removed under reduced pressure. The remaining oil was purified by chromatography on silica (CHCl₃/MeOH 20:1) to give unprotected iodopyridone (**83**) (68 mg, 0.17 mmol, 91%) as colourless foam.

TLC: R_f (silica) = 0.21 (CHCl₃/MeOH 10:1).

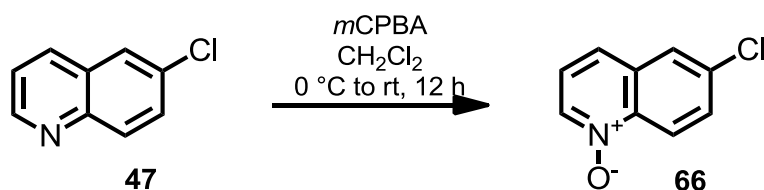
¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃): δ = 2.21 (s, 3H, SMe), 3.65 (bs, 2H, H19), 3.78 (s, 3H, OMe), 3.84 (bs, 1H, OH), 3.88 (s, 3H, NMe), 3.92 (bs, 2H, H20), 9.01 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H, NH).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃): δ = 17.2 (SMe), 43.4 (C19), 48.7 (NMe), 59.4 (OMe), 61.5 (C20), 108.6 (C6), 122.0 (C3), 150.3 (C2), 151.0 (C5), 162.3 (C1), 168.8 (C4).

FT-IR: (film): $\tilde{\nu}$ = 3243 (br), 2925 (m), 2872 (m), 1656 (s), 1555 (vs), 1443 (m), 1423 (m), 1305 (m), 1275 (s), 1227 (s), 1179 (m), 1088 (m), 751 (vs), 696 (m), 665 (m) cm⁻¹.

HRMS: (ESI): *m/z* calcd for C₁₁H₁₅IN₂O₄S [M + Na]⁺: 420.9689; found: 420.9693.

6-Chloroquinoline-*N*-oxide (**66**)



6-chloroquinoline (47) [163.60]	496 mg	3.03 mmol	1.0 eq
<i>meta</i> -chloroperoxybenzoic acid [172.52]	855 mg	4.95 mmol	1.6 eq

6-Chloroquinoline (**47**) (496 mg, 3.03 mmol) was dissolved in CH₂Cl₂ (10 mL). The resulting solution was cooled to 0 °C. A solution of *m*CPBA (855 mg, 4.95 mmol) in CH₂Cl₂ (20 mL) was added. The reaction mixture was stirred at rt for 12 h. The reaction was quenched by addition of sat. aq. Na₂S₂O₃ (20 mL). The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 10 mL). The combined organic layers were washed with 1 M NaOH (30 mL) then dried over Na₂SO₄. The solvents were removed *in vacuo*. The resulting 6-chloroquinoline-*N*-oxide (**66**) (539 mg, 3.00 mmol, 99%) was obtained as a light yellow solid.

TLC: R_f (silica) = 0.50 (CHCl₃/MeOH 10:1).

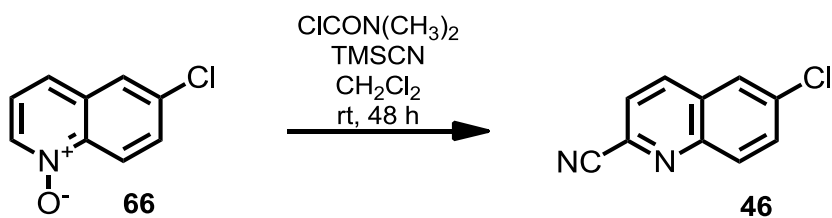
m.p.: 121-122°C (decomposition, CH₂Cl₂).

¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.32 (dd, *J* = 8.5, 6.1 Hz, 1H, H11), 7.64 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H, H12), 7.68 (dd, *J* = 9.3, 2.2 Hz, 1H, H16), 7.86 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, H14), 8.49 (dd, *J* = 6.0, 0.6 Hz, 1H, H10), 8.70 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H, H17).

¹³C-NMR: (100 MHz, CDCl₃): δ = 122.0 (C17), 122.4 (C11), 124.7 (C12), 126.9 (C14), 131.3 (C16), 131.4 (C13), 135.2 (C15), 135.8 (C10), 140.3 (C18).

FT-IR: (neat): $\tilde{\nu}$ = 3106 (w), 3045 (w), 1555 (s), 1499 (m), 1418 (m), 1354 (s), 1297 (m), 1265 (s), 1219 (s), 1176 (s), 1132 (m), 1069 (s), 904 (s), 826 (vs), 785 (vs), 731 (s), 579 (m), 527 (m), 487 (s), 393 (s) cm⁻¹.

HRMS: (ESI): *m/z* calcd for C₉H₆ClN₂O [M + Na]⁺: 202.0030; found: 202.0028.

6-Chloroquinoline-2-carbonitrile (**46**)

6-chloroquinoline- <i>N</i> -oxide (66) [179.60]	539 mg	3.00 mmol	1.0 eq
trimethylsilyl cyanide [99.21; $\rho = 0.973$]	493 mg	4.97 mmol	1.7 eq
dimethylcarbamoyl chloride [107.54; $\rho = 1.168$]	610 mg	5.67 mmol	1.9 eq

6-Chloroquinoline-*N*-oxide (**66**) (539 mg, 3.00 mmol) was dissolved in CH₂Cl₂ (8 mL). TMSCN (493 mg, 4.97 mmol) and dimethylcarbamoyl chloride (610 mg, 5.67 mmol) were added. The reaction mixture was stirred at rt for 48 h. The reaction was quenched by addition of aq. K₂CO₃ (10%, 6 mL). The organic layer was separated, the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (2 × 8 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL). After being dried over Na₂SO₄, the organic solvents were removed under reduced pressure. The crude product was purified by recrystallisation from CH₂Cl₂. 6-Chloroquinoline-2-carbonitrile (**46**) (562 mg, 2.98 mmol, 99%) was obtained as a light yellow solid. The analytical data is in agreement with the reported values.^[24]

TLC: R_f (silica) = 0.20 (pentane/MTBE 10:1).

m.p.: 200 °C (CH₂Cl₂).

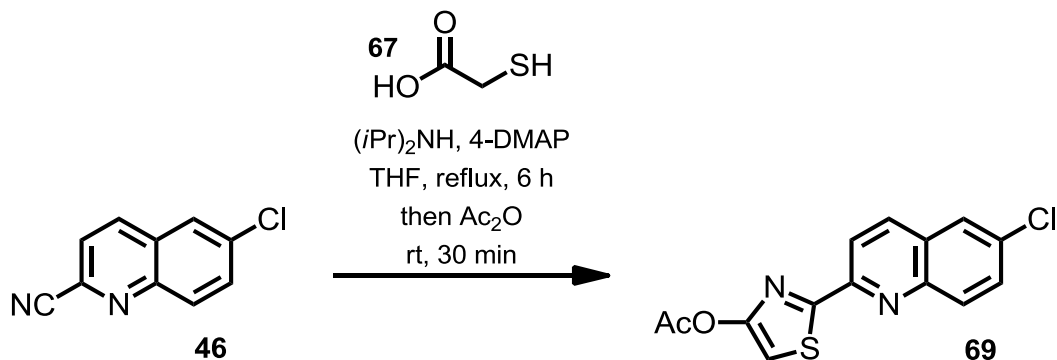
¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H11), 7.78 (dd, J = 9.1, 2.2 Hz, 1H, H16), 7.89 (d, J = 2.2 Hz, 1H, H14), 8.12 (d, J = 9.0 Hz, 1H, H17), 8.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H12).

¹³C-NMR: (100 MHz, CDCl₃): δ = 117.4 (CN), 124.4 (C11), 126.6 (C14), 129.3 (C13), 131.8 (C17), 132.6 (C16), 134.0 (C10), 135.8 (C15), 136.7 (C12), 146.8 (C18).

FT-IR: (neat): $\tilde{\nu}$ = 3082 (w), 2237 (m), 1583 (m), 1549 (m), 1488 (s), 1376 (m), 1325 (m), 1297 (m), 1204 (m), 1185 (m), 1149 (m), 1072 (s), 907 (m), 885 (s), 827 (vs), 802 (m), 443 (s) cm⁻¹.

HRMS: (ESI): m/z calcd for C₁₀H₆ClN₂ [M + H]⁺: 189.0214; found: 189.0215.

2-(6-Chloroquinolin-2-yl)thiazol-4-yl acetate (**69**)



nitrile 46 [188.61]	50 mg	0.27 mmol	1.0 eq
thioglycolic acid 67 [92.12; ρ = 1.32]	24.4 mg	0.27 mmol	1.0 eq
diisopropylamine [101.19; ρ = 0.72]	6.7 mg	66 μ mol	0.3 eq
acetic anhydride [392.68]	1.08 g	10.6 mmol	40 eq
4-dimethylaminopyridine [122.17]	1.6 mg	13.3 μ mol	1.0 eq

Nitrile **46** (50 mg, 0.27 mmol) and 4-DMAP (5 mg, 42 μ mol) were dissolved in THF (4 mL). Mercaptoacetic acid (**67**) (24.4 mg, 0.27 mmol) and diisopropylamine (6.7 mg,

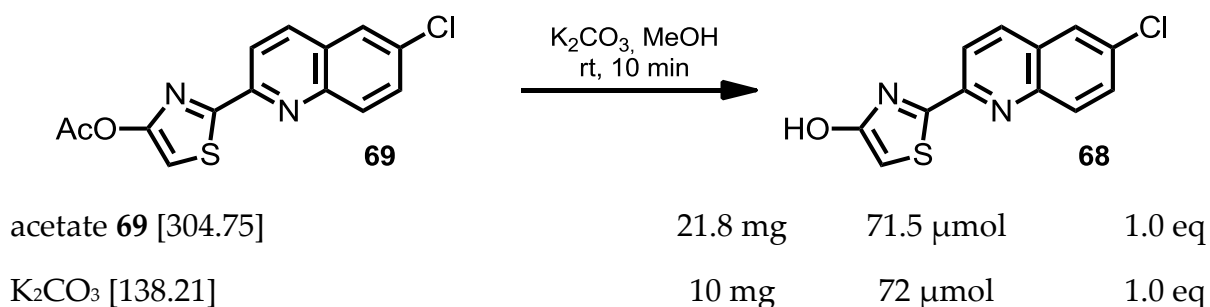
66 μmol) were added. The reaction mixture was heated to reflux for 6 h, then acetic anhydride (1.08 g, 10.6 mmol) was added and the reaction mixture was stirred for additional 30 min. Aq. buffer $\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$ (1 M, pH = 7, 20 mL) and ethyl acetate (20 mL) were added. The organic layer was separated. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (2×10 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 . The solvents were removed under reduced pressure. The remaining oil was purified by chromatography on silica (pentane/MTBE, 20:1 \rightarrow 10:1). Acetate **69** (21.8 mg, 71.5 μmol , 27%) was obtained as a colourless solid.

TLC: R_f (silica) = 0.66 (pentane/EtOAc 2:1).

^1H -NMR: (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.39 (s, 3H, CH_3), 7.27 (s, 1H, H8), 7.68 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H, H16), 7.82 (d, J = 2.4 Hz, 1H, H14), 8.06 (d, J = 9.0 Hz, 1H, H17), 8.16 (d, J = 8.7 Hz, 1H, H12), 8.28 (d, J = 8.7 Hz, 1H, H11).

HRMS: (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$: 326.9965; found: 326.9968.

2-(6-Chloroquinolin-2-yl)thiazol-4-ol (**68**)



Acetate **69** (21.8 mg, 71.5 μmol) was suspended in MeOH (20 mL). K_2CO_3 (10 mg, 72 μmol) was added and the resulting solution was stirred at rt for 10 min. The reaction mixture was then poured into a mixture of aq. buffer $\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$

(1 M, pH = 7, 20 mL), brine (20 mL) and ethyl acetate (40 mL). The organic layer was separated. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (30 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄. The solvents were removed *in vacuo*. The resulting hydroxythiazole **68** was received as a colourless solid. Due to an impurity by remaining solvent the yield could not be determined exactly.

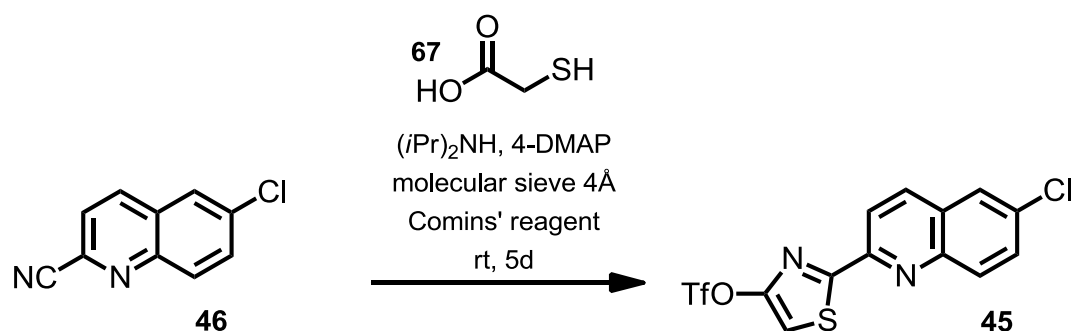
TLC: R_f (silica) = 0.22 (pentane/EtOAc 2:1).

¹H-NMR: (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 6.49 (s, 1H, H8), 7.81 (dd, *J* = 9.0, 2.4 Hz, 1H, H16), 8.05 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, H17), 8.19 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, H14), 8.20 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H11), 8.48 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H12), 10.84 (s, 1H, OH).

¹³C-NMR: (75 MHz, DMSO-d₆): δ = 94.3 (C8), 118.0 (C11), 126.9 (C14), 128.9 (C13), 130.6 (C17), 131.0 (C16), 131.4 (C15), 137.1 (C12), 145.5 (C18), 150.9 (C10), 163.3 (C7), 165.8 (C9).

HRMS: (ESI): *m/z* calcd for C₁₂H₇ClN₂OS [M + H]⁺: 263.0040; found: 263.0035.

2-(6-Chloroquinolin-2-yl)thiazol-4-yl trifluoromethanesulfonate (**45**)



nitrile 46 [188.61]	150 mg	0.80 mmol	1.0 eq
thioglycolic acid 67 [92.12; ρ = 1.32]	153 mg	1.66 mmol	2.1 eq

Experimenteller Teil

diisopropylamine [101.19; $\rho = 0.72$]	129 mg	1.27 mmol	1.6 eq
<i>Comins'</i> reagent [392.68]	627 mg	1.60 mmol	2.0 eq
4-dimethylaminopyridine [122.17]	5 mg	0.04 mmol	cat.

Nitrile **46** (150 mg, 0.80 mmol) was dissolved in THF (5 mL). Mercaptoacetic acid (**67**) (153 mg, 1.66 mmol), diisopropylamine (129 mg, 1.27 mmol), 4-DMAP (5 mg, 42 μ mol) and molecular sieve (4 Å) were added. The reaction mixture was stirred at rt for 24 h. *Comins'* reagent (627 mg, 1.60 mmol) was added and the reaction mixture was stirred for additional 96 h. The molecular sieve was filtered off, and aq. buffer $\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$ (1 M, pH = 7, 25 mL) and ethyl acetate (15 mL) were added. The organic phase was separated. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate (2 \times 8 mL). The organic phase was washed with NaHCO_3 (25 mL) and brine (30 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 . Silica (4 g) was added and the solvents were removed *in vacuo*. After chromatographic purification on silica (pentane/MTBE 50:1) triflate **45** (101 mg, 0.25 mmol, 32%) was received as a pale yellow solid.

TLC: R_f (silica) = 0.35 (pentane/MTBE 20:1).

m.p.: 213-214 °C (decomposition, CHCl_3).

^1H -NMR: (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.25 (s, 1H, H8), 7.70 (dd, J = 9.1, 2.4 Hz, 1H, H16), 7.85 (d, J = 2.3 Hz, 1H, H14), 8.06 (d, J = 9.0 Hz, 1H, H17), 8.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H12), 8.26 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H11).

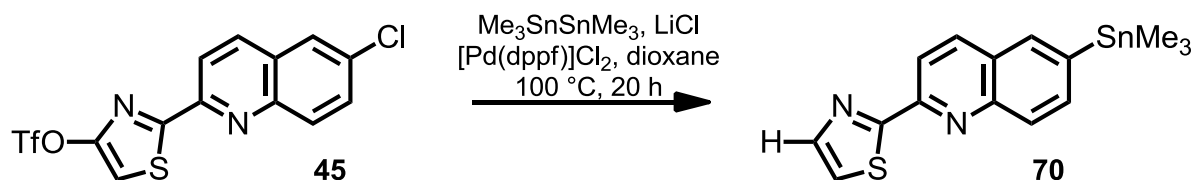
^{13}C -NMR: (75 MHz, CDCl_3): δ = 109.8 (C8), 118.3 (C11), 118.4 (q, J = 321 Hz, CF_3), 126.6 (C14), 129.6 (C13), 131.1 (C17), 131.5 (C16), 133.7 (C15), 136.6 (C12), 146.0 (C18), 149.8 (10), 151.1 (C7), 167.2 (C9).

^{19}F -NMR (376 MHz, CDCl_3): $\delta = -73.39$ (s, 3F, CF_3).

FT-IR: (neat): $\tilde{\nu} = 3141$ (w), 1509 (m), 1490 (m), 1418 (m), 1310 (w), 1212 (s), 1127 (s), 1075 (m), 1019 (m), 979 (s), 889 (m), 876 (m), 825 (s), 767 (m), 722 (m), 652 (m), 612 (s), 522 (m), 498 (m), 450 (m) cm^{-1} .

HRMS: (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_7\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 394.9533; found: 394.9538.

2-(6-(Trimethylstannyl)quinolin-2-yl)thiazole (70)



2-(6-Chloroquinolin-2-yl)thiazol-4-yl trifluoromethanesulfonate 45 [394.78]	92 mg	0.23 mmol	1.0 eq
$[\text{Pd}(\text{dppf})]\text{Cl}_2$ [731.70]	38 mg	52 μmol	0.2 eq
lithiumchloride [42.39]	96 mg	2.26 mmol	9.9 eq
hexamethylditin, 0.2 M in toluene [327.63]	1.6 mL	0.32 mmol	1.4 eq

Triflate **45** (92 mg, 0.23 mmol) was dissolved in dioxane (1.5 mL). LiCl (96 mg, 2.26 mmol), $[\text{Pd}(\text{dppf})]\text{Cl}_2$ (38 mg, 52 μmol) and hexamethylditin (0.2 M in toluene, 1.6 mL, 0.32 mmol) were added and the reaction mixture was heated to 100 °C. After stirring at that temperature for 20 h the reaction mixture was filtered through celite. Silica (1.5 g) was added to the filtrate and the solvents were removed *in vacuo*. Chromatographic purification on silica (pentane/MTBE 30:1 \rightarrow 20:1) gave stannane **70** (53.4 mg, 0.14 mmol, 61%) as colourless solid.

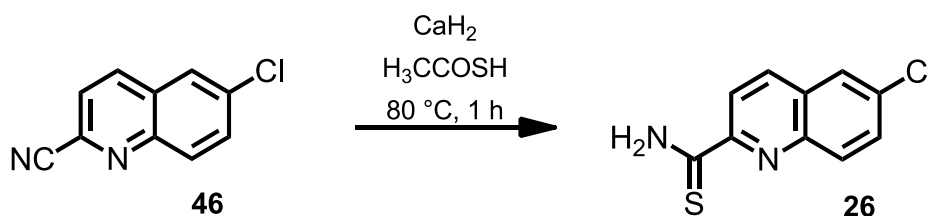
TLC: R_f (silica) = 0.44 (Pentane/MTBE 20:1).

$^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, CDCl_3): δ = 0.39 (pt, J = 27.7 Hz, 9H, SnMe_3), 7.49 (d, J = 3.2 Hz, 1H, H7), 7.85 (dd, J = 8.3, 0.8 Hz, 1H, H16), 7.95 (s, 1H, H14), 7.98 (d, J = 3.2 Hz, 1H, H8), 8.08 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H17), 8.21 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H12), 8.33 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H11).

$^{13}\text{C-NMR}$: (125 MHz, CDCl_3): δ = -9.2 (pt, $J_{\text{Sn-C}}$ = 173 Hz, SnMe_3), 118.0 (C11), 122.1 (C7), 128.4 (C13), 128.5 (C17), 135.8 (C14), 136.8 (C12), 136.8 (C16), 142.3 (C15), 144.3 (C8), 148.0 (C18), 151.4 (C10), 170.0 (C9).

HRMS: (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{SSn}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 377.0129; found: 377.0128.

6-Chloroquinoline-2-carbothioamide (26)



6-chloroquinoline-2-carbonitrile (46) [179.60]	147 mg	0.78 mmol	1.0 eq
calcium hydride [42.09]	41 mg	0.97 mmol	1.2 eq
thioacetic acid [76.12; ρ = 1.08]	2 mL	0.03 mol	excess

6-Chloroquinoline-2-carbonitrile (**46**) (147 mg, 0.78 mmol) was dissolved in thioacetic acid (2 mL). The solution was cooled to $0\text{ }^\circ\text{C}$. CaH_2 (41 mg, 0.97 mmol) was added at that temperature. After 30 min the reaction mixture was warmed to rt. Once being heated to $80\text{ }^\circ\text{C}$ for 1 h, the reaction was stopped by addition of water (20 mL) and ethyl acetate (20 mL). The organic layer was separated, the aqueous layer was

extracted with ethyl acetate (2×15 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , the solvents were removed under reduced pressure. The crude product was dissolved in CHCl_3 (10 mL). Silica (3 g) was added and the solvent was removed *in vacuo*. After chromatographic purification on silica (pentane/MTBE 10:1) 6-Chloroquinoline-2-carbothioamide (**26**) (142 mg, 0.64 mmol, 82%) was obtained as a yellow solid.

TLC: R_f (silica) = 0.21 (pentane/MTBE 5:1).

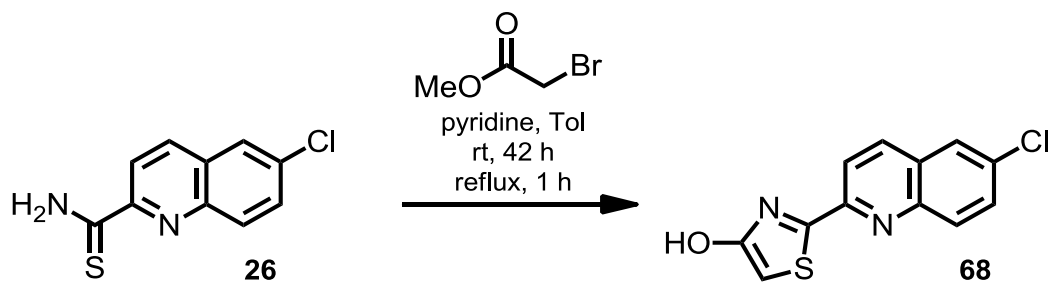
m.p.: 152-153 °C (decomposition, CHCl_3).

^1H -NMR: (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.71 (dd, J = 2.3, 9.0 Hz, 1H, H16), 7.71 (brs, 1H, CSNH_{cis}), 7.87 (d, J = 2.3 Hz, 1H, H14), 8.03 (d, J = 9.0 Hz, 1H, H17), 8.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H12), 8.86 (d, J = 8.7 Hz, 1H, H11), 9.64 (brs, 1H, $\text{CSNH}_{\text{trans}}$).

^{13}C -NMR: (125 MHz, CDCl_3): δ = 122.4 (C11), 126.5 (C14), 129.8 (C13), 131.6 (C16), 131.7 (C17), 134.4 (C15), 136.1 (C12), 144.1 (C18), 149.9 (C10), 195.8 (C9).

FT-IR: (neat): $\tilde{\nu}$ = 3336 (m), 3231 (m), 3139 (m), 1591 (vs), 1486 (m), 1419 (m), 1377 (m), 1275 (m), 1188 (s), 1135 (m), 1063 (m), 856 (m), 827 (s), 621 (s), 588 (s), 544 (vs), 477 (m) cm^{-1} .

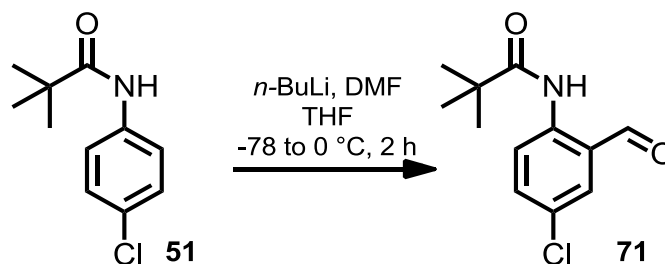
HRMS: (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{ClN}_2\text{S}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 223.0091; found: 223.0089.

2-(6-Chloroquinolin-2-yl)thiazol-4-ol (**68**)

thioamide 26 [222.69]	71 mg	0.32 mmol	1.0 eq
methyl-2-bromoacetate [152.98; $\rho = 1.61$]	1.34 g	8.75 mmol	27 eq
pyridine [79.10; $\rho = 0.73$]	182 mg	2.30 mmol	7.2 eq

A mixture of thioamide **26** (71 mg, 0.32 mmol) and nitrile **46** (57 mg, 0.30 mmol) was dissolved in toluene (7 mL). Methyl-2-bromoacetate (352 mg, 2.30 mmol) and pyridine (182 mg, 2.30 mmol) were added. The reaction mixture was stirred at rt for 42 h. Then further methyl-2-bromoacetate (986 mg, 6.33 mmol) was added and the reaction mixture was heated to reflux for 1 h. The solvents were removed under reduced pressure. The crude product was diluted with ethyl acetate (50 mL) and washed with sat. aq. NH_4Cl (50 mL). The organic layer was separated, the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (2×50 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 . The solvents were removed *in vacuo*. The crude product was subjected to a chromatographic purification on silica (pentane/EtOAc 2:1 \rightarrow 0:1) to give the hydroxythiazole **68** (75 mg, 0.29 mmol, 90%) as a colourless solid.

The analytical data is identical to those obtained by hydrolysis of acetate **69**.

***N*-(4-chloro-2-formylphenyl)pivalamide (71)**

amide 51 [211.69]	10.1 g	47.6 mmol	1.0 eq
<i>n</i> -BuLi, 2.5 M in hexane	44 mL	100 mmol	2.1 eq
DMF [73.09; $\rho = 0.95$]	7.58 g	104 mmol	2.2 eq

At $-78\text{ }^\circ\text{C}$, *n*-BuLi (2.5 M in hexane, 40 mL, 100 mmol) was added to a solution of amide **51** (10.1 g, 47.6 mmol) in THF (100 mL). The mixture was warmed to $0\text{ }^\circ\text{C}$ and stirred at that temperature for 20 min. DMF (7.58 g, 104 mmol) was added and the solution was stirred for additional 2 h. The reaction was quenched by the addition of HCl (1.0 M, 200 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with MTBE ($3 \times 125\text{ mL}$). The combined organic layers were washed with brine (100 mL) and dried over Na_2SO_4 . The solvents were removed under reduced pressure and the remaining crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (500 g, pentane/MTBE 15:1) to give aldehyde **71** (9.96 g, 41.6 mmol, 87%) as a colourless solid. The analytical data is in agreement with the reported values.^[25]

TLC: R_f (silica) = 0.48 (pentane/MTBE 10:1).

m.p.: $92\text{--}93\text{ }^\circ\text{C}$ (CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.35 (s, 9H, *t*Bu), 7.55 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H, H16), 7.63 (d, J = 2.6 Hz, 1H, H14), 8.79 (d, J = 9.0 Hz, 1H, H17), 9.88

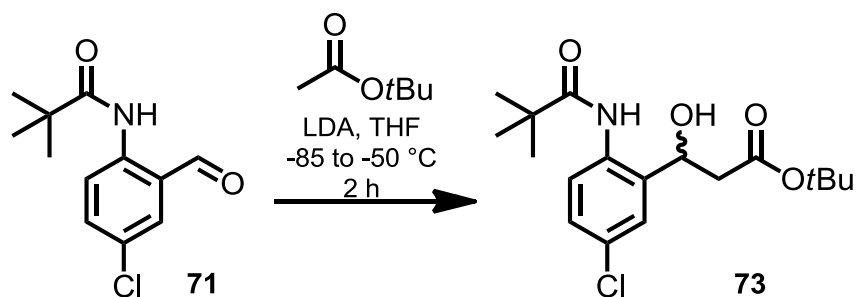
(s, 1H, H12). 11.29 (s, 1H, NH).

^{13}C -NMR: (75 MHz, CDCl_3): δ = 27.6 (*t*Bu), 40.6 (*t*Bu_q), 121.7 (C17), 123.1 (C13), 127.8 (C15), 135.1 (C14), 136.1 (C16), 140.0 (C18), 178.7 (CONHR), 194.5 (C12).

FT-IR: (neat): $\tilde{\nu}$ = 3314 (w), 2963 (w), 1659 (s), 1582 (s), 1511 (vs), 1483 (vs), 1381 (s), 1304 (s), 1282 (s), 1185 (s), 1156 (s), 1104 (s), 926 (s), 824 (s) 727 (vs), 657 (m), 543 (m), 399 (m) cm^{-1} .

HRMS: (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{ClNO}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 240.0791; found: 240.0791.

***tert*-Butyl 3-(5-chloro-2-pivalamidophenyl)-3-hydroxypropanoate (73)**



aldehyd 71 [239.70]	12.3 g	51.4 mmol	1.0 eq
diisopropylamine [101.19; ρ = 0.72]	11.8 g	117 mmol	2.3 eq
<i>n</i> -BuLi, 2.5 M in hexane	44 mL	110 mmol	2.1 eq
<i>tert</i> -butylacetat	12.7 g	109 mmol	2.1 eq

A solution of *n*-BuLi (2.5 M in hexane, 44 mL, 110 mmol) was added to a solution of *i*Pr₂NH (11.8 g, 117 mmol) in THF (300 mL) at -85°C . A solution of *tert*-butylacetat (12.7 g, 109 mmol) in THF (50 mL) was added. The reaction mixture was stirred at that temperature for a period of 15 min. The resulting ester enolate was then added

to a solution of aldehyde **71** (12.3 g, 51.4 mmol) in THF (50 mL) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. The reaction mixture was allowed to warm to $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$. After complete conversion of aldehyde **71**, the reaction was quenched by addition of aq. sat. NH_4Cl (800 mL). The organic layer was separated, the aqueous layer extracted with MTBE ($3 \times 200\text{ mL}$). The combined organic layers were washed with brine (200 mL) and dried over Na_2SO_4 . The solvents were removed *in vacuo*. The resulting alcohol **73** (18.3 g, 51.4 mmol, 99%) was obtained as colourless solid, which was used without further purification. The analytical data is in agreement with the reported values.^[25]

TLC: R_f (silica) = 0.22 (pentane/MTBE 5:1).

m.p.: $91\text{--}92\text{ }^{\circ}\text{C}$ (MTBE).

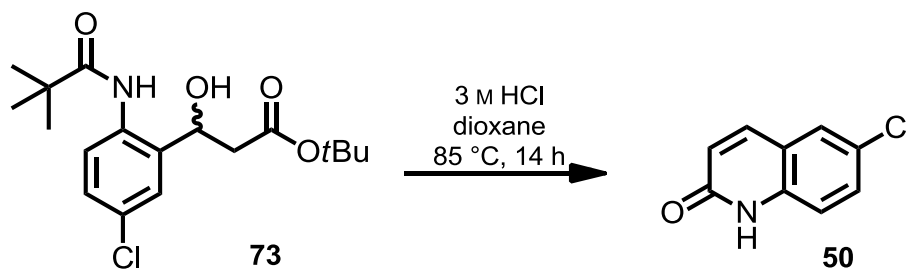
^1H -NMR: (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.31 (s, 9H, *t*Bu), 1.47 (s, 9H, *Ot*Bu), 2.63 (dd, J = 16.9, 3.8 Hz, 1H, H11), 2.86 (dd, J = 16.9, 9.7 Hz, 1H, H11), 4.23 (d, J = 3.0 Hz, 1H, OH), 5.09 (dt, J = 9.7, 3.4 Hz, 1H, H12), 7.11 (d, J = 2.4 Hz, 1H, H14), 7.25 (dd, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H, H16), 8.13 (d, J = 8.8 Hz, 1H, H17), 9.40 (s, 1H, NH).

^{13}C -NMR: (100 MHz, CDCl_3): δ = 27.7 (*t*Bu), 28.2 (*Ot*Bu), 39.9 (*t*Bu_q), 40.8 (C11), 70.7 (C12), 82.6 (*Ot*Bu_q), 124.5 (C17), 127.1 (C14), 128.7 (C16), 128.9 (C15), 131.8 (C13), 136.1 (C18), 172.3 (C10), 177.1 (*t*BuCO).

FT-IR: (neat): $\tilde{\nu}$ = 3535 (w), 3340 (w), 2967 (w), 1731 (m), 1719 (m), 1657 (m), 1503 (s), 1473 (m), 1367 (s), 1312 (m), 1252 (m), 1162 (s), 1106 (m), 1088 (s), 967 (m), 849 (m), 826 (s), 671 (m), 497 (m) cm^{-1} .

HRMS: (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{ClNO}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 356.1623; found: 356.1623.

6-Chloroquinolin-2-one (50)



alcohol 73 [355.86]	20.0 g	56.1 mmol	1.0 eq
HCl, 3 M	100 mL	0.3 mol	5.3 eq

Alcohol **73** (20.0 g, 56.1 mmol) was dissolved in dioxane (100 mL). 3 M HCl (100 mL) was added and the reaction mixture was stirred at 85 °C for a period of 14 h. The reaction mixture was cooled to rt, the formed precipitate was filtered off. Remaining solvents were removed *in vacuo*. The resulting 6-Chloroquinolin-2-one (**50**) (8.57 g, 47.7 mmol, 85%) was obtained as a colourless solid, which was used without further purification. The analytical data is in agreement with the reported values.^[25]

TLC: R_f (silica) = 0.16 (MTBE).

m.p.: 268 °C (dioxane/water).

¹H-NMR: (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 6.56 (d, J = 9.6 Hz, 1H, H11), 7.52 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H, H16), 7.78 (d, J = 1.9 Hz, 1H, H14), 7.87 (d, J = 9.6 Hz, 1H, H12), 11.9 (s, 1H, NH).

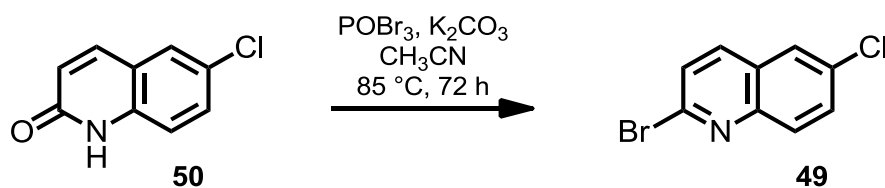
¹³C-NMR: (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 117.0 (C17), 120.2 (C13), 123.2 (C11), 125.5 (C15), 126.9 (C14), 130.2 (C16), 137.6 (C18), 139.1 (C12), 161.6 (C10).

FT-IR: (neat): $\tilde{\nu}$ = 3092 (w), 2992 (w), 2880 (w), 1682 (s), 1637 (s), 1601 (s),

1426 (s), 1278 (m), 1255 (m), 1202 (m), 1084 (m), 942 (m), 932 (m), 887 (s),
854 (s), 807 (vs), 547 (s), 531 (s), 505 (vs), 467 (s), 383 (m) cm^{-1} .

HRMS: (ESI): m/z calcd for $\text{C}_9\text{H}_6\text{ClNO}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 180.0211; found: 180.0210.

2-Bromo-6-chloroquinoline (49)



6-chloroquinolin-2-on (50) [179.60]	3.03 g	16.9 mmol	1.0 eq
K_2CO_3 [138.21]	6.56 g	47.5 mmol	2.8 eq
phosphorus(V)oxybromide [286.69]	14.5 g	50.6 mmol	3.0 eq

Phosphorus(V)oxybromide (14.5 g, 50.6 mmol) and K_2CO_3 (6.56 g, 47.5 mmol) were added to acetonitril (100 mL). 6-Chloroquinolin-2-on (**50**) (3.03 g, 16.9 mmol) was added and the reaction mixture was heated to 85 °C for 72 h. The reaction was quenched by addition of 1 M NaOH (450 mL). The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3×100 mL). The combined organic layers were washed with brine (300 mL) then dried over Na_2SO_4 . The solvents were removed *in vacuo*. 2-Bromo-6-chloroquinoline (**49**) (3.89 g, 16.0 mmol, 95%) was obtained as a light yellow solid that was used without further purification. The analytical data is in agreement with the reported values.^[37]

TLC: R_f (silica) = 0.26 (pentane/MTBE 20:1).

m.p.: 155-156 °C (CH_2Cl_2).

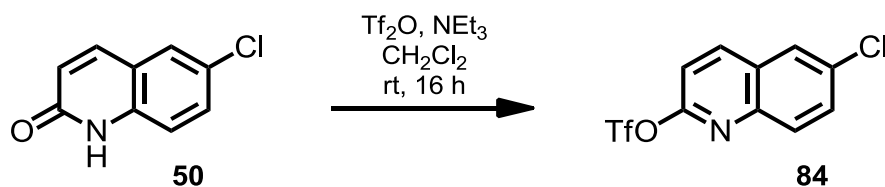
¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.54 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H11), 7.67 (dd, *J* = 9.0, 2.3 Hz, 1H, H16), 7.79 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, H14), 7.91 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H12), 7.97 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, H17).

¹³C-NMR: (125 MHz, CDCl₃): δ = 126.6 (C14), 126.9 (C11), 127.8 (C13), 130.4 (C17), 131.6 (C16), 133.1 (C15), 137.5 (C12), 142.3 (C10), 147.1 (C18).

FT-IR: (neat): $\tilde{\nu}$ = 1579 (m), 1561 (w), 1547 (w), 1483 (m), 1328 (m), 1279 (m), 1127 (m), 1080 (m), 1058 (m), 872 (s), 823 (s), 807 (s), 630 (m), 479 (m), 442 (m), 397 (m) cm⁻¹.

HRMS: (ESI): *m/z* calcd for C₉H₆BrClN [M + H]⁺: 241.9367; found: 241.9367.

6-Chloroquinolin-2-yl-trifluoromethanesulfonate (84)



6-chloroquinolin-2-on (50) [179.60]	175 mg	0.98 mmol	1.0 eq
triethylamine [101.19; ρ = 0.726]	587 mg	5.80 mmol	5.9 eq
pyridine [79.10; ρ = 0.73]	944 mg	11.9 mmol	12 eq.
trifluoromethanesulfonic anhydride	562 mg	2.03 mmol	2.1 eq
[282.14, ρ = 1.68]			

To a suspension of 6-chloroquinolin-2-on (**50**) (175 mg, 0.98 mmol) in CH₂Cl₂ (20 mL) triethylamine (587 mg, 5.80 mmol) and pyridine (944 mg, 11.9 mmol) were added. Trifluoromethanesulfonic anhydride (562 mg, 2.03 mmol) was added at rt. The

reaction mixture was stirred at that temperature for 16 h. An aq. buffer $\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$ (1 M, pH = 7, 50 mL) and CH_2Cl_2 (15 mL) were added. The organic layer was separated. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3×20 mL). The combined organic layers were washed with brine (25 mL) and were dried over Na_2SO_4 . Silica (6 g) was added and the solvents were removed *in vacuo*. After chromatographic purification on silica (pentane/MTBE 20:1) triflate **84** (260 mg, 0.82 mmol, 85%) was received as a colourless crystalline solid.

TLC: R_f (silica) = 0.35 (Pentane/MTBE 20:1).

m.p.: 71 °C (CHCl_3).

^1H -NMR: (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.26 (d, J = 9.0 Hz, 1H, H11), 7.73 (dd, J = 9.0, 2.3 Hz, 1H, H16), 7.87 (d, J = 2.3 Hz, 1H, H14), 7.98 (d, J = 9.0 Hz, 1H, H17), 8.25 (d, J = 8.8 Hz, 1H, H12).

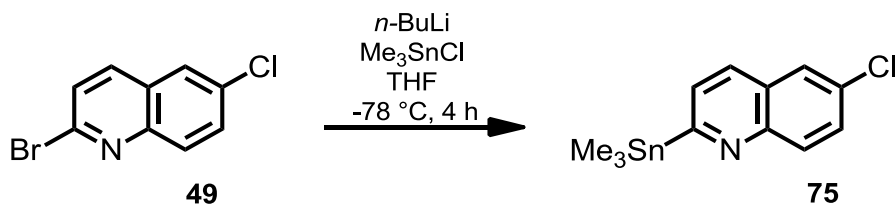
^{13}C -NMR: (100 MHz, CDCl_3): δ = 114.0 (C11), 118.8 (q, J = 321 Hz, CF_3), 126.5 (C14), 128.4 (C13), 130.6 (C17), 132.4 (C16), 133.9 (C15), 141.0 (C12), 144.4 (C18), 154.0 (C10).

^{19}F -NMR (376 MHz, CDCl_3): δ = -73.04 (s, 3F, CF_3).

FT-IR: (neat): $\tilde{\nu}$ = 3118 (w), 3063 (w), 1592 (m), 1489 (m), 1413 (s), 1300 (m), 1209 (vs), 1191 (s), 1158 (s), 1132 (vs), 1113 (s), 961 (m), 913 (s), 861 (s), 836 (vs), 819 (s), 789 (s), 684 (s), 643 (m), 616 (s), 585 (s), 569 (s), 482 (s), 403 (m) cm^{-1} .

HRMS: (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_5\text{F}_3\text{O}_3\text{NS}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 311.9704; found: 311.9704.

6-Chloro-2-(trimethylstannyl)quinoline (75)



2-bromo-6-chloroquinoline (49) [242.50]	162 mg	0.67 mmol	1.0 eq
<i>n</i> -BuLi, 2.5 M in hexane	0.32 mL	0.80 mmol	1.2 eq
trimethyltin chloride, 0.5 M in THF [199.27]	1.5 mL	0.75 mmol	1.1 eq

Bromquinoline **49** (162 mg, 0.67 mmol) was dissolved in THF (4 mL). The solution was cooled to $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Upon addition of *n*-BuLi (2.5 M in hexane, 0.32 mL, 0.80 mmol) the solution turned red. After a period of 30 min, Me_3SnCl (0.5 M in THF, 1.5 mL, 0.75 mmol) was added and the red colour disappeared. The reaction mixture was then allowed to warm to rt. The reaction was quenched by addition of aq. sat. NH_4Cl (15 mL). The organic layer was separated, the aqueous layer extracted with CHCl_3 ($3 \times 10\text{ mL}$). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 . The solvents were removed *in vacuo*. The crude product was purified by column chromatography on basic alumina (pH 9.5 ± 0.5 in H_2O , Brockman act. I, pentane/MTBE 100:1). 6-Chloro-2-(trimethylstannyl)quinoline (**75**) (83 mg, 0.25 mmol, 38%) was obtained as a colourless solid, which showed a significant instability on silica.

TLC: R_f (alumina) = 0.67 (pentane/MTBE 20:1).

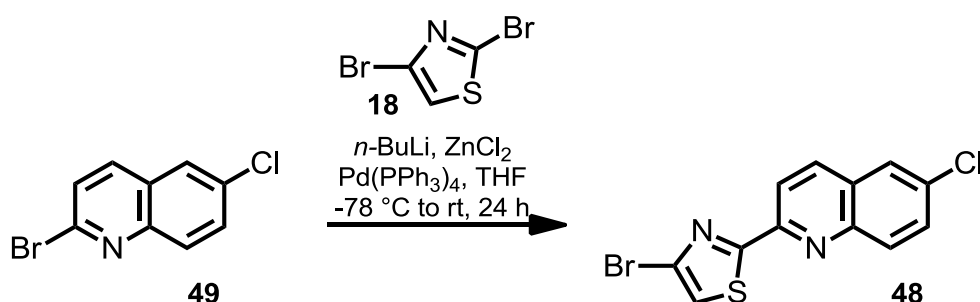
$^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, CDCl_3): δ = 0.42 (pt, 9H, $J_{\text{Sn-H}} = 27\text{ Hz}$, SnMe_3), 7.56 (pq, $J_{\text{Sn-H}} = 7.5\text{ Hz}$, 1H, H11), 7.61 (dd, $J = 9.0, 2.4\text{ Hz}$, 1H, H16), 7.73 (d, $J = 2.4\text{ Hz}$, 1H, H14), 7.88 (pq, $J_{\text{Sn-H}} = 7.5\text{ Hz}$, 1H, H12), 8.07 (d, $J = 9.0\text{ Hz}$, 1H, H17).

^{13}C -NMR: (125 MHz, CDCl_3): δ = -9.1 (SnMe_3), 126.6 (C14), 128.0 (C13), 128.7 (C11), 130.0 (C16), 131.5 (C12), 131.7 (C17), 131.8 (C15), 147.7 (C18), 177.1 (C10).

FT-IR: (neat): $\tilde{\nu}$ = 3039 (w), 2979 (w), 2914 (w), 1580 (m), 1534 (m), 1477 (m), 1375 (w), 1273 (m), 1181 (m), 1071 (m), 943 (w), 872 (m), 866 (m), 824 (s), 758 (vs), 657 (s), 622 (m), 525 (vs), 509 (s), 472 (m), 428 (m) cm^{-1} .

HRMS: (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{ClNSn}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 327.9905; found: 327.9909.

4-Bromo-2-(6-chloroquinolin-2-yl)thiazole (48)



bromoquinoline 49	243 mg	1.00 mmol	1.1 eq
$n\text{-BuLi}$, 2.5 M in hexane	0.48 mL	1.20 mmol	1.3 eq
ZnCl_2 , 1.0 M in Et_2O	1.7 mL	1.7 mmol	1.9 eq
palladium(II)acetate [224.49]	11 mg	51 μmol	0.1 eq
triphenylphosphine [262.29]	22 mg	83 μmol	0.1 eq
2,4-dibromothiazole 18 [242.92]	221 mg	0.91 mmol	1.0 eq

Bromoquinoline **49** (243 mg, 1.00 mmol) was dissolved in THF (10 mL). The solution was cooled to -78°C . $n\text{-BuLi}$ (2.5 M in hexane, 0.48 mL, 1.20 mmol) was added. After 15 min ZnCl_2 (1.0 M in Et_2O , 1.7 mL, 1.7 mmol) was added. The resulting solution

was stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 30 min. Then it was slowly warmed to rt. A solution of $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (11 mg, $51\text{ }\mu\text{mol}$), PPh_3 (22 mg, $83\text{ }\mu\text{mol}$) and 2,4-dibromothiazole (**18**) (221 mg, 0.91 mmol) in THF (1 mL) was added. After stirring for 24 h at rt, sat. aq. Na_2EDTA (15 mL) and CHCl_3 (10 mL) were added. The organic layer was separated, the aqueous layer was extracted with CHCl_3 ($4 \times 10\text{ mL}$). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , the solvents were removed *in vacuo*. The crude product was purified by chromatography on alumina (pH 9.5 ± 0.5 in H_2O , Brockman act. I, pentane/MTBE 20:1 \rightarrow 5:1) to yield bromothiazolquinoline (**48**) (187 mg, 0.57 mmol , 63%) as a colourless solid.

TLC: R_f (alumina) = 0.44 (pentane/MTBE, 20:1).

m.p.: $214\text{ }^{\circ}\text{C}$ (CHCl_3).

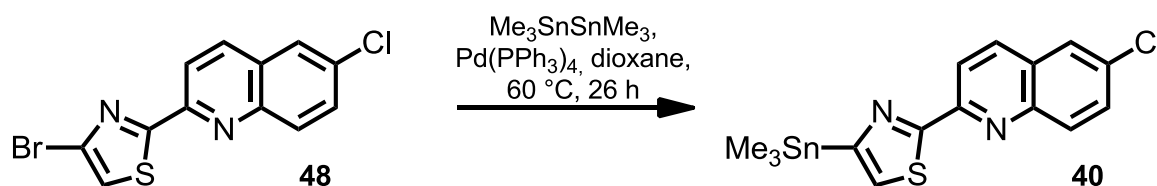
$^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.40 (s, 1H, H8), 7.69 (dd, J = 9.0, 2.3 Hz, 1H, H16), 7.83 (d, J = 2.2 Hz, 1H, H14), 8.06 (d, J = 9.0 Hz, 1H, H17), 8.18 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H12), 8.34 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H11).

$^{13}\text{C-NMR}$: (100 MHz, CDCl_3): δ = 118.7 (C11), 120.7 (C8), 126.4 (C7), 126.6 (C14), 129.5 (C13), 131.2 (16), 131.4 (C17), 133.5 (C15), 136.5 (C12), 146.2 (C18), 150.4 (C10), 169.8 (C9).

FT-IR: (neat): $\tilde{\nu}$ = 3111 (w), 1583 (m), 1555 (m), 1485 (m), 1445 (m), 1416 (m), 1322 (m), 1308 (m), 1254 (m), 1181 (m), 1121 (m), 1076 (m), 1006 (s), 943 (m), 869 (s), 833 (s), 793 (m), 742 (s), 624 (m), 471 (m) cm^{-1} .

HRMS: (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_6\text{BrClN}_2\text{SNa}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 348.8993; found: 348.8995.

2-(6-Chloroquinolin-2-yl)-4-(trimethylstannyl)thiazole (40)



bromothiazolquinoline 48 [325.61]	138 mg	0.42 mmol	1.0 eq
palladium(II)acetate [224.49]	15 mg	67 μmol	0.2 eq
triphenylphosphine [262.29]	20 mg	76 μmol	0.2 eq
hexamethylditin, 0.2 M in toluene [327.63]	8.4 mL	1.7 mmol	4.0 eq

Bromothiazolquinoline **48** (138 mg, 0.42 mmol) was dissolved in dioxane (4 mL). A solution of $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (15 mg, 67 μmol) and PPh_3 (20 mg, 76 μmol) in toluene (1 mL) was added. The reaction mixture was heated to 60°C and a solution of hexamethylditin (0.2 M in toluene, 8.4 mL, 1.7 mmol) was added. The resulting dark solution was stirred under these conditions for 26 h. Basic alumina (7 g, $\text{pH } 9.5 \pm 0.5$ in H_2O , Brockman act. I) was added and the solvents were removed *in vacuo*. After chromatographic purification on alumina ($\text{pH } 9.5 \pm 0.5$ in H_2O , Brockman act. I, pentane/MTBE 30:1) thiazolyl stannane **40** (139 mg, 338 μmol , 80%) was obtained as a colourless solid.

TLC: R_f (alumina) = 0.44 (pentane/MTBE 20:1).

m.p.: $110\text{--}112^\circ\text{C}$ (CHCl_3).

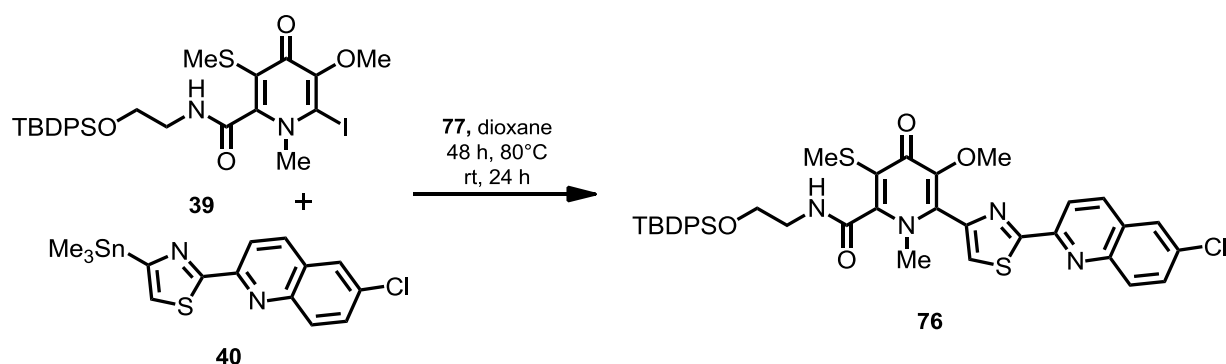
$^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, CDCl_3): δ = 0.42 (pt, 9H, $J_{\text{Sn-H}} = 28 \text{ Hz}$, SnMe_3), 7.55 (t, $J_{\text{Sn-H}} = 6.7 \text{ Hz}$, 1H, H8), 7.65 (dd, $J = 9.0, 2.3 \text{ Hz}$, 1H, H16), 7.81 (d, $J = 2.3 \text{ Hz}$, 1H, H14), 8.07 (d, $J = 9.0 \text{ Hz}$), 8.14 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 1H, H12), 8.45 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 1H, H11).

^{13}C -NMR: (75 MHz, CDCl_3): $\delta = -8.7$ (pt, $J_{\text{Sn-C}} = 179$ Hz, SnMe_3), 119.5 (C11), 126.5 (C14), 129.0 (pt, $J_{\text{Sn-C}} = 45.6$ Hz, C8), 129.2 (C13), 130.9 (C16), 131.2 (C17), 132.7 (C15), 135.9 (C12), 146.5 (C18), 152.3 (C10), 162.0 (C7), 169.9 (C9).

FT-IR: (neat): $\tilde{\nu} = 2979$ (w), 2912 (w), 1589 (m), 1549 (m), 1488 (m), 1306 (m), 1186 (m), 1117 (m), 1070 (m), 1008 (m), 943 (s), 870 (m), 827 (m), 755 (s), 623 (m), 527 (s), 511 (m), 422 (m) cm^{-1} .

HRMS: (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{S}_1\text{SnNa}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 432.9553; found: 432.9553.

TBDPS-Lodopyridone (76)



iodopyridone 39 [636.62]	40 mg	63 μmol	1.0 eq
chloroquinolinethiazolylstannane 40 [409.52]	41 mg	101 μmol	1.6 eq
Pd-catalyst 77 [776.72]	7 mg	9 μmol	0.2 eq

Iodopyridone **39** (40 mg, 63 μmol) was dissolved in toluene (1 mL), a solution of chloroquinolinethiazolylstannane **40** (41 mg, 101 μmol) in toluene (1 mL) was added.

The solvent was removed *in vacuo* to eliminate traces of water. After drying for 30 min, dioxane (1.5 mL) was added. The resulting solution was warmed to 80 °C. *Buchwald* precatalyst chloro(2-dicyclohexylphosphino-2',6'-diisopropoxy-1,1'-biphenyl)[2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]-palladium (**77**) (7 mg, 9 µmol) was added and the reaction mixture was stirred for 48 h. After stirring at rt for additional 24 h, silica (2.5 g) was added and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by chromatography on silica (CHCl₃/MeOH 30:1 → 15:1) to yield TBDPS-protected lodopyridone **76** (41 mg, 54 µmol, 86%) as a yellow gum.

TLC: R_f (silica) = 0.39 (CHCl₃/MeOH 20:1).

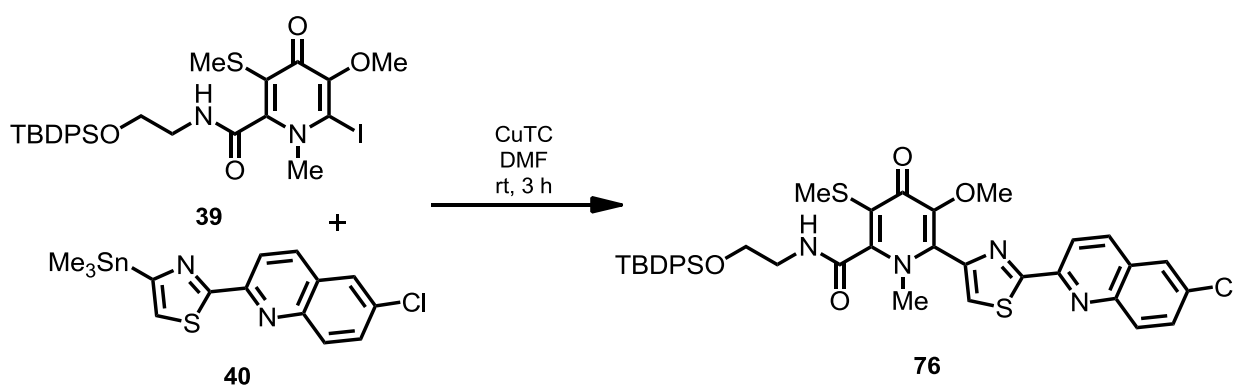
¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.06 (s, 9H, Si^{*i*}Bu), 2.27 (s, 3H, SMe), 3.46 (s, 3H, NMe), 3.68 (dt, *J* = 5.6, 5.7 Hz, 2H, H₁₉), 3.69 (s, 3H, OMe), 3.97 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H, H₂₀), 7.34-7.43 (m, 6H, H_{ar}), 7.67-7.70 (m, 5H, H_{ar}, NH), 7.71 (dd, *J* = 9.1, 2.3 Hz, 1H, H₁₆), 7.81 (s, 1H, H₈), 7.83 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, H₁₄), 8.09 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, H₁₇), 8.16 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H₁₂), 8.29 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H₁₁).

¹³C-NMR: (125 MHz, CDCl₃): δ = 17.5 (SMe), 19.3 (SiCMe₃), 27.0 (SiCMe₃), 39.8 (NMe), 42.4 (C₁₉), 60.1 (OMe), 62.3 (C₂₀), 118.7 (C₁₁), 122.1 (C₃), 125.9 (C₈), 126.6 (C₁₄), 128.0 (4 × C_{ar}), 129.4 (C₁₃), 130.0 (2 × C_{ar}), 131.2 (C₁₇), 131.4 (C₁₈), 133.5 (C₁₅), 133.5 (2 × C_{ar,q}), 135.7 (4 × C_{ar}), 136.5 (C₁₂), 137.8 (C₆), 145.5 (C₇), 146.3 (C₁₈), 147.7 (C₅), 148.9 (C₂), 151.0 (C₁₀), 162.7 (C₁), 169.4 (C₉), 172.2 (C₄).

FT-IR: (film): $\tilde{\nu}$ = 2929 (w), 2857 (w), 1665 (m), 1589 (m), 1556 (s), 1487 (m), 1427 (m), 1283 (m), 1235 (m), 1109 (s), 1092 (s), 877 (m), 830 (m), 749 (vs), 701 (vs), 665 (s), 613 (m), 487 (s), 430 (m) cm⁻¹.

HRMS: (ESI): m/z calcd for $C_{39}H_{40}ClN_4O_4S_2Si$ $[M + H]^+$: 755.1943; found: 755.1951.

TBDPS-Lodopyridone (76)



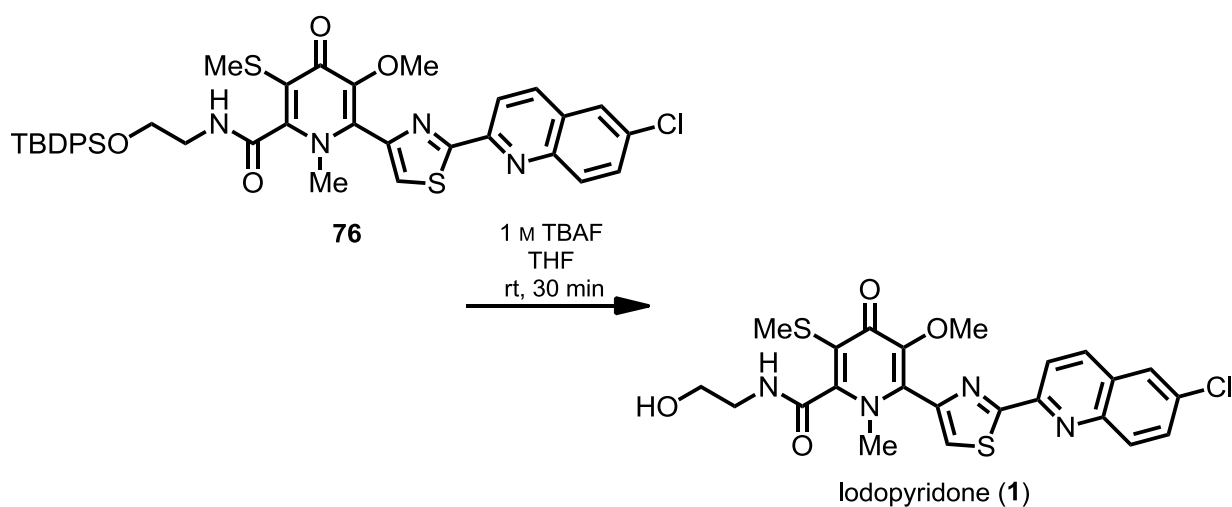
iodopyridone 39 [636.62]	22.3 mg	35.0 μ mol	1.0 eq
chloroquinolinethiazolylstannane 40 [409.52]	28.8 mg	70.3 μ mol	2.0 eq
copper(I)thiophene-2-carboxylate [190.69]	34.4 mg	175 μ mol	5.0 eq

Iodopyridone **39** (22.3 mg, 35.0 μ mol) and stannane **40** (28.8 mg, 70.3 μ mol) were transferred to a *Schlenk*-flask. After drying *in vacuo* for 30 min, DMF (0.8 mL) was added. The resulting solution was degassed twice. CuTC (34.4 mg, 175 μ mol) was added and the reaction mixture was stirred at rt for 3h. The reaction mixture was then filtered through celite, which was washed with MTBE. The solvents were removed under reduced pressure. The crude product was purified by chromatography on basic alumina (pH 9.5 ± 0.5 in H_2O , Brockman act. I, $CHCl_3/MeOH$ 100:1). Additional purification by HPLC was required to remove traces of iodopyridone **39**.

TBDPS-protected lodopyridone **76** (4.6 mg, 6 μ mol, 17%) was obtained as yellow gum.

The analytical data is identical to those obtained by *Stille*-coupling.

Lodopyridone (1)



TBDPS-lodopyridone 76 [755.41]	29 mg	38 μ mol	1.0 eq
TBAF (1 M in THF) [261.46]	47 μ L	47 μ mol	1.2 eq

Protected lodopyridone **76** (29 mg, 38 μ mol) was dissolved in THF (1 mL). TBAF (1 M in THF, 47 μ L, 47 μ mol) was added and the solution was stirred at rt for 30 min. The reaction mixture was poured into a mixture of sat. aq. NH_4Cl (1.3 mL) and CHCl_3 (2 mL). The aqueous layer was extracted with CHCl_3 (4×2 mL). The organic layer was dried over Na_2SO_4 . The solvents were removed under reduced pressure. The remaining oil was purified by chromatography on silica ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 20:1) to give lodopyridone (**1**) (18 mg, 35 μ mol, 92%) as a yellow solid.

TLC: R_f (silica) = 0.31 ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 10:1).

¹H-NMR: (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 2.30 (s, 3H, SMe), 3.30-3.40 (m, 2H, H19), 3.36 (s, 3H, NMe), 3.51-3.58 (m, 2H, H20), 3.68 (s, 3H, OMe), 4.72 (t, J = 5.4 Hz, 1H, OH), 7.85 (dd, J = 9.1, 1.9 Hz, 1H, H16), 8.12 (d, J = 9.0 Hz, 1H, H17), 8.23 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H14), 8.27 (s, 1H, H8), 8.32 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H11), 8.54 (d, J = 8.7 Hz, 1H, H12). 8.94 (t, J = 5.6 Hz, 1H, NH).

(300 MHz, CDCl₃): δ = 2.32 (s, 3H, SMe), 3.55 (s, 3H, NMe), 3.64-3.81 (m, 2H, H19), 3.76 (s, 3H, OMe), 3.92-4.11 (m, 2H, H20), 7.66 (dd, J = 9.0, 2.3 Hz, 1H, H16), 7.75 (d, J = 2.2 Hz, 1H, H14), 7.78 (s, 1H, H8), 7.99 (d, J = 9.0 Hz, 1H, H17), 8.08 (s, 1H, H8), 8.21 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H11), 8.21 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H12), 9.01 (t, J = 8.6 Hz, 1H, NH), OH-Proton obscured by signal at δ = 3.92-4.11.

¹³C-NMR: (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 16.2 (SMe), 39.0 (NMe), 41.7 (C19), 59.2 (C20), 59.3 (OMe), 118.4 (C11), 119.9 (C3), 126.3 (C8), 127.0 (C14), 129.2 (C13), 130.8 (C17), 131.2 (C16), 132.0 (C15), 136.9 (C6), 137.4 (C12), 145.2 (C7), 145.5 (C18), 146.9 (C5), 149.0 (C2), 150.6 (C10), 161.9 (C1), 168.4 (C9), 170.9 (C4).

(75 MHz, CDCl₃): δ = 18.2 (SMe), 40.1 (NMe), 43.5 (C19), 60.5 (OMe), 61.6 (C20), 118.6 (C11), 122.3 (C3), 126.0 (C8), 126.5 (C14), 129.4 (C13), 131.1 (C17), 131.4 (C16), 133.5 (C15), 136.4 (C12), 138.9 (C6), 145.0 (C7), 146.2 (C18), 147.7 (C5), 150.2 (C2), 150.8 (C10), 162.6 (C1), 169.6 (C9), 172.4 (C4).

FT-IR: (neat): $\tilde{\nu}$ = 3244 (br), 3067 (w), 2926 (w), 2875 (w), 1658 (m), 1552 (s),

1486 (s), 1426 (m), 1281 (s), 1234 (s), 1187 (m), 1144 (m), 1119 (m), 1072 (m), 1018 (m), 1005 (m), 959 (m), 876 (s), 828 (s), 789 (m), 747 (s), 680 (m), 625 (m), 597 (w), 480 (w), 469 (w), 426 (s), 398 (m) cm^{-1} .

HRMS: (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}_2\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 539.0585; found: 539.0581.

The NMR data for lodopyridone (**1**) is identical to the data reported for the natural product.^[1]

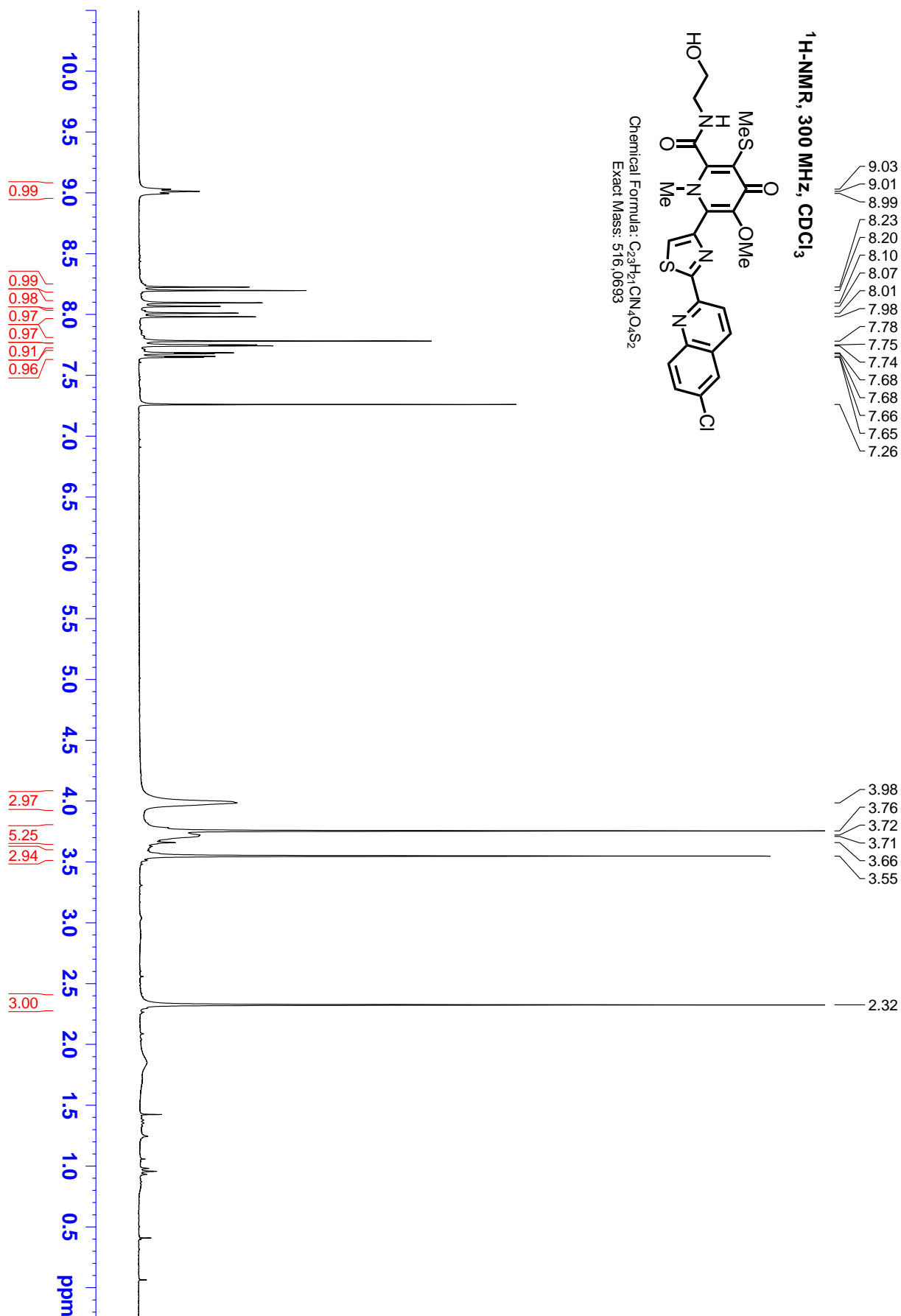


Abbildung 6: ¹H-NMR Spektrum von Lodopyridon (1) in CDCl₃.

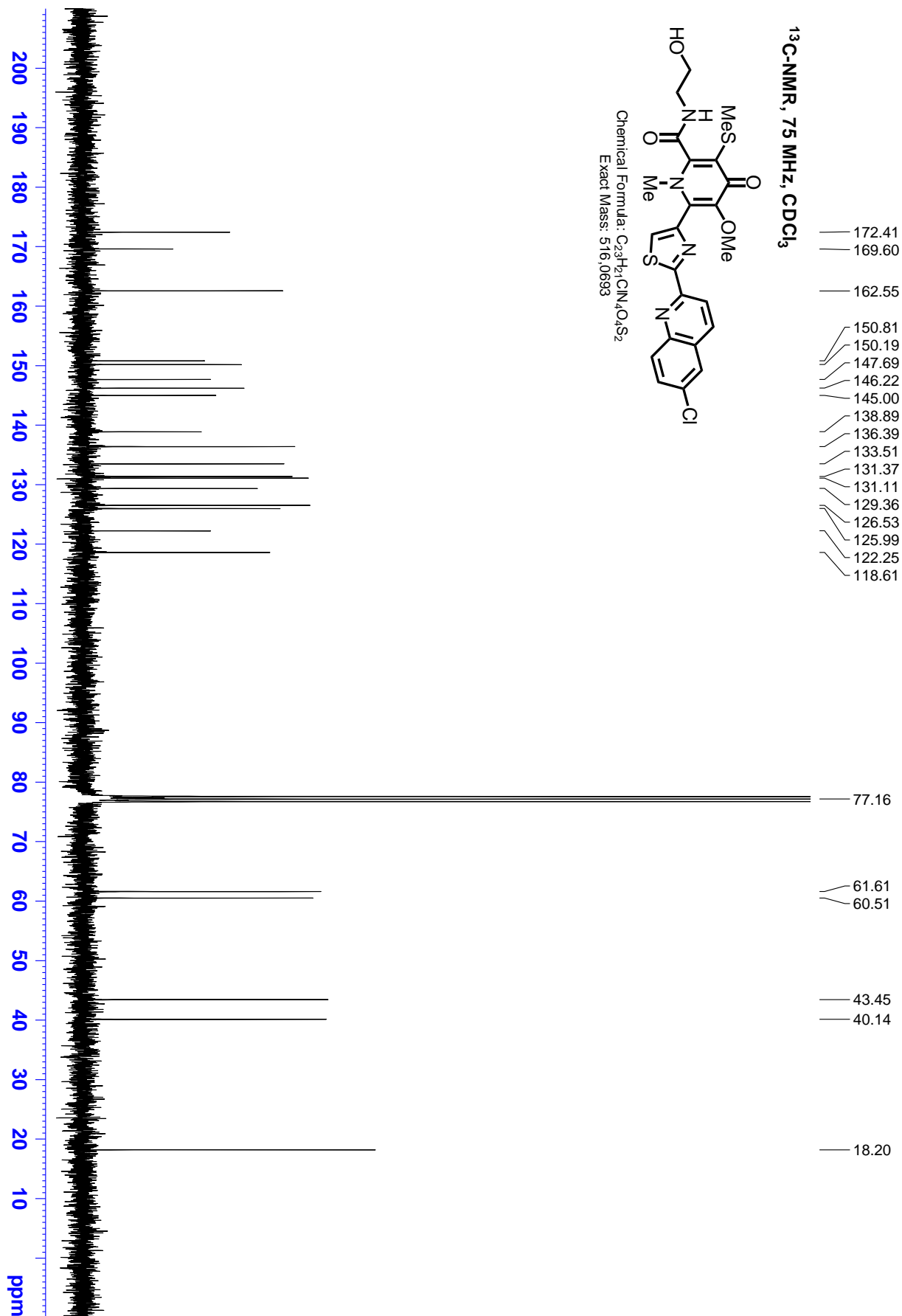


Abbildung 7: ¹³C-NMR Spektrum von Lodopyridon (1) in CDCl₃.

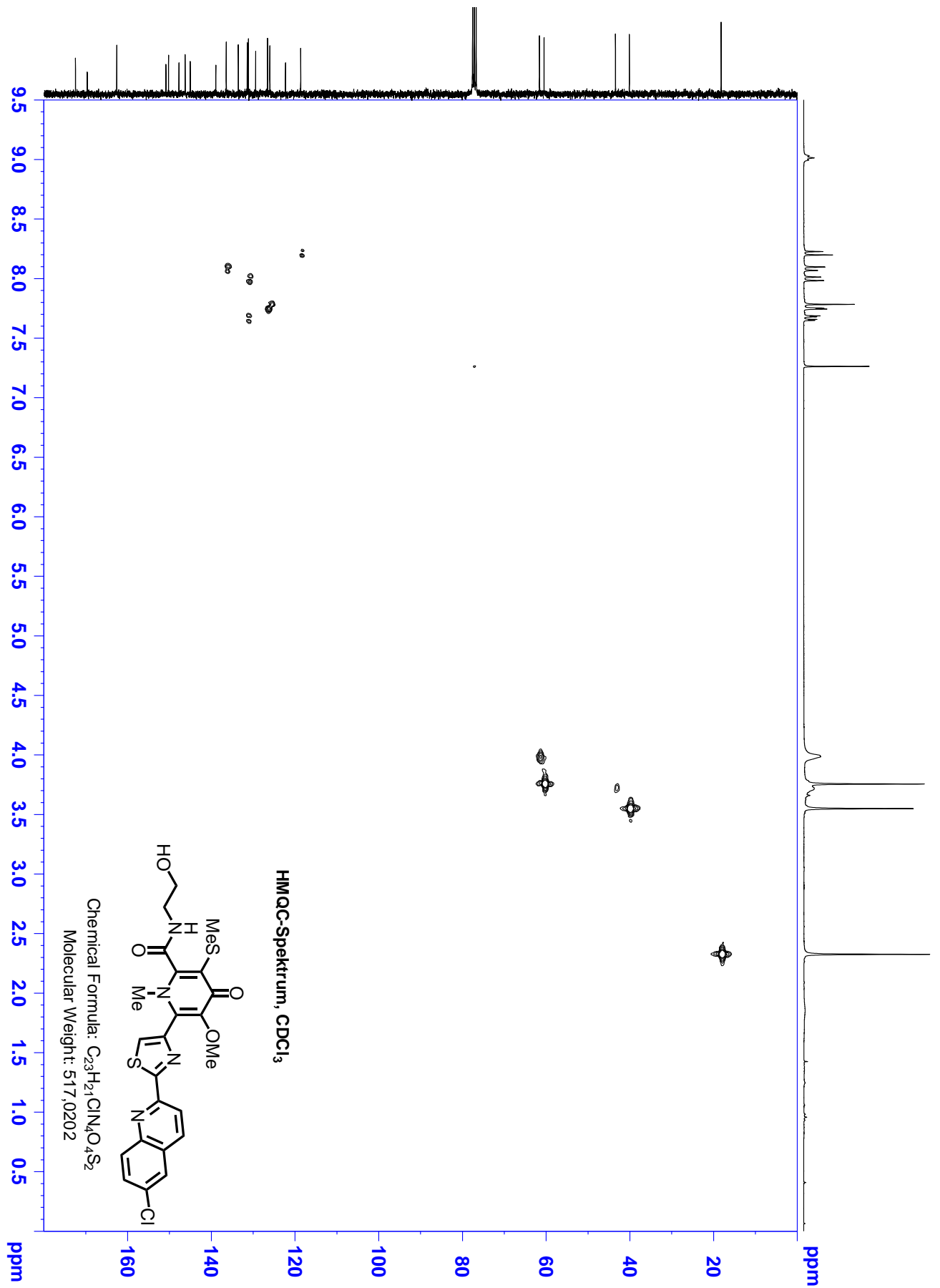
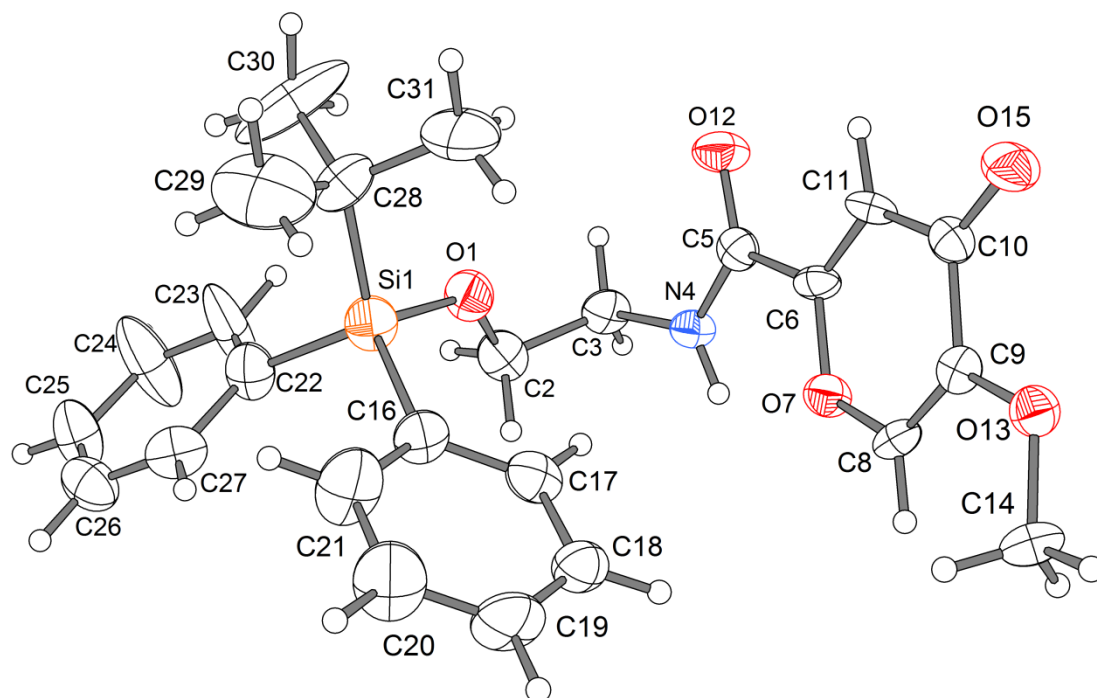


Abbildung 8: HMQC-NMR Spektrum von Lodopyridon (1) in $CDCl_3$.

8.5 Kristallstrukturdaten

8.5.1 Kristallstrukturdaten von 56



Eines der beiden unabhängigen Moleküle.

Table 1. Crystal data and structure refinement for pyrone **56**.

Crystal data

Identification code	tb1081b2	
Habitus, colour	block, colorless	
Crystal size	0.17 x 0.11 x 0.06 mm ³	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P 2 ₁ /c	Z = 8
Unit cell dimensions	a = 10.4581(4) Å	α = 90°.
	b = 41.021(3) Å	β = 102.779(3)°.
	c = 11.3312(5) Å	γ = 90°.
	4740.7(4) Å ³	
Volume	8423 peaks with Theta 1.9 to 23.4°.	
Cell determination	C ₂₅ H ₂₉ N O ₅ Si	
Empirical formula	451.58	
Formula weight	1.265 Mg/m ³	
Density (calculated)	0.135 mm ⁻¹	
Absorption coefficient	1920	
F(000)		

Experimenteller Teil

Data collection:

Diffractometer type	STOE IPDS2
Wavelength	0.71073 Å
Temperature	100(2) K
Theta range for data collection	1.91 to 25.25°
Index ranges	-12 ≤ h ≤ 12, -46 ≤ k ≤ 49, -13 ≤ l ≤ 13
Data collection software	STOE XAREA
Cell refinement software	STOE X-Area
Data reduction software	XPREP

Solution and refinement:

Reflections collected	23750
Independent reflections	8510 [R(int) = 0.0936]
Completeness to theta = 25.25°	98.9 %
Observed reflections	2755[I > 2sigma(I)]
Reflections used for refinement	8510
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.6486 and 0.5035
Largest diff. peak and hole	0.265 and -0.237 e.Å ⁻³
Solution	Direct methods
Refinement	Full-matrix least-squares on F ²
Treatment of hydrogen atoms	Calculated positions, constr. ref.
Programs used	SIR 2011 SHELXL-97 (Sheldrick, 1997) DIAMOND 3.2i STOE IPDS2 software
Data / restraints / parameters	8510 / 0 / 585
Goodness-of-fit on F ²	0.626
R index (all data)	wR2 = 0.0657
R index conventional [I > 2sigma(I)]	R1 = 0.0459

Table 2. Atomic coordinates and equivalent isotropic displacement parameters (Å²) for tbl081b2. U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)	Occupancy
C2	0.6819(3)	0.62965(9)	-0.0582(4)	0.0412(11)	1
C3	0.6585(3)	0.66421(9)	-0.0162(3)	0.0336(11)	1
C5	0.8427(3)	0.68874(9)	0.1312(3)	0.0283(10)	1
C6	0.9818(3)	0.70083(9)	0.1510(3)	0.0255(9)	1
C8	1.1586(3)	0.71088(8)	0.0611(3)	0.0281(10)	1
C9	1.2391(3)	0.71780(8)	0.1688(3)	0.0245(9)	1
C10	1.1894(3)	0.71724(9)	0.2796(3)	0.0281(10)	1
C11	1.0549(3)	0.70739(9)	0.2597(3)	0.0296(10)	1
C14	1.4244(3)	0.72142(9)	0.0804(3)	0.0348(10)	1
C16	0.9920(3)	0.58466(10)	-0.0099(4)	0.0383(11)	1
C17	1.0277(3)	0.61594(11)	-0.0370(3)	0.0397(11)	1
C18	1.1423(4)	0.62225(11)	-0.0761(3)	0.0417(11)	1
C19	1.2228(4)	0.59654(13)	-0.0895(4)	0.0567(13)	1
C20	1.1918(4)	0.56537(13)	-0.0620(5)	0.0728(17)	1
C21	1.0779(4)	0.55954(11)	-0.0209(4)	0.0625(14)	1
C22	0.7300(4)	0.54788(10)	-0.0551(4)	0.0430(11)	1
C23	0.5957(4)	0.54777(11)	-0.0644(5)	0.084(2)	1
C24	0.5120(4)	0.52628(12)	-0.1391(5)	0.095(2)	1
C25	0.5586(4)	0.50312(11)	-0.2046(4)	0.0583(14)	1
C26	0.6915(4)	0.50263(10)	-0.1988(4)	0.0478(12)	1
C27	0.7749(4)	0.52474(11)	-0.1251(3)	0.0444(12)	1
C28	0.8738(4)	0.56495(11)	0.2078(4)	0.0488(12)	1
C29	0.9710(5)	0.53714(12)	0.2342(4)	0.096(2)	1

Experimenteller Teil

C30	0.7481(4)	0.55541(15)	0.2465(5)	0.125(3)	1
C31	0.9310(6)	0.59444(14)	0.2817(4)	0.124(3)	1
N4	0.7812(3)	0.68228(7)	0.0159(2)	0.0290(8)	1
O1	0.7573(2)	0.61214(6)	0.0421(2)	0.0402(7)	1
O7	1.0292(2)	0.70247(6)	0.0492(2)	0.0310(7)	1
O12	0.7935(2)	0.68529(7)	0.2199(2)	0.0410(7)	1
O13	1.3680(2)	0.72510(6)	0.1846(2)	0.0309(6)	1
O15	1.2594(2)	0.72372(6)	0.3797(2)	0.0393(7)	1
Si1	0.83725(11)	0.57759(3)	0.04403(11)	0.0412(3)	1
C102	0.4524(3)	0.66034(9)	0.6547(3)	0.0310(10)	1
C103	0.4157(3)	0.69633(9)	0.6549(3)	0.0330(10)	1
C105	0.2021(3)	0.69911(9)	0.7072(4)	0.0285(10)	1
C106	0.0583(3)	0.70610(9)	0.6673(3)	0.0249(9)	1
C108	-0.1131(3)	0.72335(9)	0.5103(3)	0.0308(10)	1
C109	-0.2038(3)	0.71920(9)	0.5766(3)	0.0250(9)	1
C110	-0.1626(3)	0.70779(9)	0.7026(3)	0.0292(10)	1
C111	-0.0251(3)	0.70148(9)	0.7412(3)	0.0285(10)	1
C114	-0.3786(3)	0.73167(9)	0.4103(3)	0.0312(10)	1
C116	0.3709(4)	0.57881(10)	0.5278(4)	0.0444(12)	1
C117	0.2663(4)	0.58228(12)	0.5827(4)	0.0552(14)	1
C118	0.1916(5)	0.55565(15)	0.6051(5)	0.083(2)	1
C119	0.2250(7)	0.52481(17)	0.5740(5)	0.110(3)	1
C120	0.3273(8)	0.52062(16)	0.5200(5)	0.108(3)	1
C121	0.4006(5)	0.54674(12)	0.5001(4)	0.0768(17)	1
C122	0.6363(4)	0.61100(11)	0.5341(4)	0.0455(12)	1
C123	0.6960(4)	0.58824(14)	0.6142(4)	0.0810(19)	1
C124	0.8313(5)	0.58801(17)	0.6605(5)	0.108(3)	1
C125	0.9088(5)	0.61045(18)	0.6243(4)	0.088(2)	1
C126	0.8562(5)	0.63373(12)	0.5448(5)	0.0814(19)	1
C127	0.7205(5)	0.63419(11)	0.5004(5)	0.0721(17)	1
C128	0.3971(4)	0.61977(9)	0.3107(3)	0.0401(11)	1
C129	0.2515(4)	0.62780(14)	0.2881(4)	0.104(2)	1
C130	0.4633(5)	0.64674(12)	0.2583(4)	0.0883(19)	1
C131	0.4079(6)	0.58846(11)	0.2443(4)	0.112(2)	1
N104	0.2747(2)	0.70201(7)	0.6241(3)	0.0269(8)	1
O101	0.4053(2)	0.64821(6)	0.5356(2)	0.0340(7)	1
O107	0.0182(2)	0.71716(6)	0.5531(2)	0.0318(7)	1
O112	0.2483(2)	0.69184(6)	0.8142(2)	0.0355(7)	1
O113	-0.3336(2)	0.72420(6)	0.5370(2)	0.0316(7)	1
O115	-0.2416(2)	0.70348(6)	0.7689(2)	0.0381(7)	1
Si2	0.45552(11)	0.61476(3)	0.47996(11)	0.0367(3)	1

Table 3. Bond lengths [Å] and angles [°] for tbl081b2.

C2-O1	1.426(4)	C129-H12B	0,98	O1-Si1-C28	104.04(18)
C2-C3	1.532(5)	C129-H12C	0,98	C22-Si1-C28	112.3(2)
C2-H2A	0,99	C130-H13A	0,98	C16-Si1-C28	111.24(18)
C2-H2B	0,99	C130-H13B	0,98	O101-C102-C103	107.8(3)
C3-N4	1.456(4)	C130-H13C	0,98	O101-C102-H10A	110,1
C3-H3A	0,99	C131-H13D	0,98	C103-C102-H10A	110,1
C3-H3B	0,99	C131-H13E	0,98	O101-C102-H10B	110,1
C5-O12	1.235(4)	C131-H13F	0,98	C103-C102-H10B	110,1
C5-N4	1.349(4)	N104-H104	0,88	H10A-C102-H10B	108,5
C5-C6	1.506(5)	O101-Si2	1.644(3)	N104-C103-C102	113.3(3)
C6-C11	1.326(4)			N104-C103-H10C	108,9
C6-O7	1.354(4)	O1-C2-C3	108.5(3)	C102-C103-H10C	108,9
C8-C9	1.351(4)	O1-C2-H2A	110	N104-C103-H10D	108,9
C8-O7	1.375(4)	C3-C2-H2A	110	C102-C103-H10D	108,9
C8-H8	0,95	O1-C2-H2B	110	H10C-C103-H10D	107,7
C9-O13	1.353(4)	C3-C2-H2B	110	O112-C105-N104	123.4(3)
C9-C10	1.461(5)	H2A-C2-H2B	108,4	O112-C105-C106	119.3(4)
C10-O15	1.235(3)	N4-C3-C2	110.8(3)	N104-C105-C106	117.2(3)
C10-C11	1.433(4)	N4-C3-H3A	109,5	O107-C106-C111	122.4(3)
C11-H11	0,95	C2-C3-H3A	109,5	O107-C106-C105	115.6(3)

Experimenteller Teil

C14-O13	1.440(4)	N4-C3-H3B	109,5	C111-C106-C105	122.0(3)
C14-H14A	0,98	C2-C3-H3B	109,5	C109-C108-O107	123.5(3)
C14-H14B	0,98	H3A-C3-H3B	108,1	C109-C108-H108	118,2
C14-H14C	0,98	O12-C5-N4	124.8(3)	O107-C108-H108	118,2
C16-C17	1.389(5)	O12-C5-C6	118.7(3)	C108-C109-O113	125.3(3)
C16-C21	1.390(5)	N4-C5-C6	116.6(4)	C108-C109-C110	119.4(3)
C16-Si1	1.875(4)	C11-C6-O7	122.5(3)	O113-C109-C110	115.3(3)
C17-C18	1.391(5)	C11-C6-C5	123.0(3)	O115-C110-C111	123.0(3)
C17-H17	0,95	O7-C6-C5	114.4(3)	O115-C110-C109	122.6(3)
C18-C19	1.378(5)	C9-C8-O7	123.0(3)	C111-C110-C109	114.3(4)
C18-H18	0,95	C9-C8-H8	118,5	C106-C111-C110	121.9(3)
C19-C20	1.372(6)	O7-C8-H8	118,5	C106-C111-H111	119
C19-H19	0,95	C8-C9-O13	124.7(3)	C110-C111-H111	119
C20-C21	1.393(6)	C8-C9-C10	120.3(3)	O113-C114-H11A	109,5
C20-H20	0,95	O13-C9-C10	115.0(3)	O113-C114-H11B	109,5
C21-H21	0,95	O15-C10-C11	124.5(4)	H11A-C114-H11B	109,5
C22-C27	1.383(5)	O15-C10-C9	122.3(3)	O113-C114-H11C	109,5
C22-C23	1.386(5)	C11-C10-C9	113.1(3)	H11A-C114-H11C	109,5
C22-Si1	1.857(4)	C6-C11-C10	123.2(4)	H11B-C114-H11C	109,5
C23-C24	1.390(5)	C6-C11-H11	118,4	C117-C116-C121	115.7(4)
C23-H23	0,95	C10-C11-H11	118,4	C117-C116-Si2	121.7(4)
C24-C25	1.361(6)	O13-C14-H14A	109,5	C121-C116-Si2	122.3(4)
C24-H24	0,95	O13-C14-H14B	109,5	C116-C117-C118	122.1(5)
C25-C26	1.377(5)	H14A-C14-H14B	109,5	C116-C117-H117	119
C25-H25	0,95	O13-C14-H14C	109,5	C118-C117-H117	119
C26-C27	1.400(5)	H14A-C14-H14C	109,5	C119-C118-C117	119.2(6)
C26-H26	0,95	H14B-C14-H14C	109,5	C119-C118-H118	120,4
C27-H27	0,95	C17-C16-C21	117.0(4)	C117-C118-H118	120,4
C28-C29	1.513(5)	C17-C16-Si1	120.6(3)	C120-C119-C118	120.1(7)
C28-C31	1.517(6)	C21-C16-Si1	122.4(3)	C120-C119-H119	119,9
C28-C30	1.527(5)	C16-C17-C18	122.3(4)	C118-C119-H119	119,9
C28-Si1	1.882(4)	C16-C17-H17	118,8	C119-C120-C121	120.2(7)
C29-H29A	0,98	C18-C17-H17	118,8	C119-C120-H120	119,9
C29-H29B	0,98	C19-C18-C17	118.8(4)	C121-C120-H120	119,9
C29-H29C	0,98	C19-C18-H18	120,6	C120-C121-C116	122.6(6)
C30-H30A	0,98	C17-C18-H18	120,6	C120-C121-H121	118,7
C30-H30B	0,98	C20-C19-C18	120.5(4)	C116-C121-H121	118,7
C30-H30C	0,98	C20-C19-H19	119,7	C123-C122-C127	115.2(4)
C31-H31A	0,98	C18-C19-H19	119,7	C123-C122-Si2	124.2(4)
C31-H31B	0,98	C19-C20-C21	119.9(5)	C127-C122-Si2	120.4(3)
C31-H31C	0,98	C19-C20-H20	120,1	C122-C123-C124	122.3(5)
N4-H4	0,88	C21-C20-H20	120,1	C122-C123-H123	118,8
O1-Si1	1.643(3)	C16-C21-C20	121.3(4)	C124-C123-H123	118,8
C102-O101	1.420(4)	C16-C21-H21	119,3	C125-C124-C123	120.5(5)
C102-C103	1.526(4)	C20-C21-H21	119,3	C125-C124-H124	119,7
C102-H10A	0,99	C27-C22-C23	114.9(4)	C123-C124-H124	119,7
C102-H10B	0,99	C27-C22-Si1	124.1(3)	C126-C125-C124	120.3(5)
C103-N104	1.458(4)	C23-C22-Si1	121.0(4)	C126-C125-H125	119,8
C103-H10C	0,99	C22-C23-C24	122.7(4)	C124-C125-H125	119,8
C103-H10D	0,99	C22-C23-H23	118,7	C125-C126-C127	118.9(6)
C105-O112	1.239(4)	C24-C23-H23	118,7	C125-C126-H126	120,5
C105-N104	1.339(4)	C25-C24-C23	121.5(4)	C127-C126-H126	120,5
C105-C106	1.498(4)	C25-C24-H24	119,3	C126-C127-C122	122.7(5)
C106-O107	1.348(4)	C23-C24-H24	119,3	C126-C127-H127	118,6
C106-C111	1.349(5)	C24-C25-C26	117.6(4)	C122-C127-H127	118,6
C108-C109	1.345(4)	C24-C25-H25	121,2	C130-C128-C131	109.9(4)
C108-O107	1.375(3)	C26-C25-H25	121,2	C130-C128-C129	107.9(4)
C108-H108	0,95	C25-C26-C27	120.5(4)	C131-C128-C129	106.5(4)
C109-O113	1.347(4)	C25-C26-H26	119,7	C130-C128-Si2	114.1(3)
C109-C110	1.473(5)	C27-C26-H26	119,7	C131-C128-Si2	111.8(3)
C110-O115	1.246(4)	C22-C27-C26	122.8(4)	C129-C128-Si2	106.3(3)

Experimenteller Teil

C110-C111	1.431(4)	C22-C27-H27	118,6	C128-C129-H12A	109,5
C111-H111	0,95	C26-C27-H27	118,6	C128-C129-H12B	109,5
C114-O113	1.442(3)	C29-C28-C31	109.0(4)	H12A-C129-H12B	109,5
C114-H11A	0,98	C29-C28-C30	109.5(4)	C128-C129-H12C	109,5
C114-H11B	0,98	C31-C28-C30	107.8(5)	H12A-C129-H12C	109,5
C114-H11C	0,98	C29-C28-Si1	112.6(3)	H12B-C129-H12C	109,5
C116-C117	1.381(6)	C31-C28-Si1	107.1(3)	C128-C130-H13A	109,5
C116-C121	1.403(6)	C30-C28-Si1	110.7(3)	C128-C130-H13B	109,5
C116-Si2	1.861(4)	C28-C29-H29A	109,5	H13A-C130-H13B	109,5
C117-C118	1.398(6)	C28-C29-H29B	109,5	C128-C130-H13C	109,5
C117-H117	0,95	H29A-C29-H29B	109,5	H13A-C130-H13C	109,5
C118-C119	1.379(8)	C28-C29-H29C	109,5	H13B-C130-H13C	109,5
C118-H118	0,95	H29A-C29-H29C	109,5	C128-C131-H13D	109,5
C119-C120	1.356(9)	H29B-C29-H29C	109,5	C128-C131-H13E	109,5
C119-H119	0,95	C28-C30-H30A	109,5	H13D-C131-H13E	109,5
C120-C121	1.365(7)	C28-C30-H30B	109,5	C128-C131-H13F	109,5
C120-H120	0,95	H30A-C30-H30B	109,5	H13D-C131-H13F	109,5
C121-H121	0,95	C28-C30-H30C	109,5	H13E-C131-H13F	109,5
C122-C123	1.354(5)	H30A-C30-H30C	109,5	C105-N104-C103	121.2(3)
C122-C127	1.406(6)	H30B-C30-H30C	109,5	C105-N104-H104	119,4
C122-Si2	1.860(4)	C28-C31-H31A	109,5	C103-N104-H104	119,4
C123-C124	1.397(6)	C28-C31-H31B	109,5	C102-O101-Si2	125.7(2)
C123-H123	0,95	H31A-C31-H31B	109,5	C106-O107-C108	118.4(3)
C124-C125	1.349(7)	C28-C31-H31C	109,5	C109-O113-C114	116.5(3)
C124-H124	0,95	H31A-C31-H31C	109,5	O101-Si2-C122	109.30(16)
C125-C126	1.344(7)	H31B-C31-H31C	109,5	O101-Si2-C116	109.68(18)
C125-H125	0,95	C5-N4-C3	123.1(3)	C122-Si2-C116	110.6(2)
C126-C127	1.398(5)	C5-N4-H4	118,4	O101-Si2-C128	103.85(16)
C126-H126	0,95	C3-N4-H4	118,4	C122-Si2-C128	114.9(2)
C127-H127	0,95	C2-O1-Si1	129.4(2)	C116-Si2-C128	108.29(18)
C128-C130	1.496(5)	C6-O7-C8	117.8(3)		
C128-C131	1.506(5)	C9-O13-C14	116.4(3)		
C128-C129	1.523(5)	O1-Si1-C22	108.71(16)		
C128-Si2	1.891(4)	O1-Si1-C16	109.61(17)		
C129-H12A	0,98	C22-Si1-C16	110.72(19)		

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 4. Anisotropic displacement parameters (\AA^2) for tbl081b2.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U ¹¹	U ²²	U ³³	U ²³	U ¹³	U ¹²
C2	0.023(2)	0.050(3)	0.052(3)	-0.011(3)	0.012(2)	-0.005(2)
C3	0.019(2)	0.044(3)	0.040(3)	-0.001(2)	0.0102(19)	0.000(2)
C5	0.029(2)	0.026(2)	0.029(3)	0.000(2)	0.005(2)	0.0032(19)
C6	0.028(2)	0.028(2)	0.024(2)	0.0014(19)	0.0138(19)	0.0079(18)
C8	0.027(2)	0.031(2)	0.029(2)	0.007(2)	0.0134(19)	0.0002(19)
C9	0.021(2)	0.022(2)	0.029(2)	0.0043(19)	0.0029(18)	0.0059(18)
C10	0.030(2)	0.026(2)	0.027(2)	-0.002(2)	0.004(2)	0.0021(19)
C11	0.036(2)	0.037(3)	0.018(2)	-0.006(2)	0.0113(19)	0.003(2)
C14	0.030(2)	0.047(3)	0.031(2)	0.009(2)	0.0146(19)	0.004(2)
C16	0.023(2)	0.045(3)	0.049(3)	-0.001(2)	0.013(2)	-0.002(2)
C17	0.030(2)	0.051(3)	0.036(3)	-0.009(2)	0.004(2)	-0.004(2)
C18	0.037(3)	0.049(3)	0.040(3)	-0.003(2)	0.012(2)	-0.007(2)
C19	0.035(3)	0.077(4)	0.066(3)	-0.003(3)	0.028(2)	-0.006(3)
C20	0.043(3)	0.067(4)	0.120(5)	-0.009(4)	0.044(3)	0.004(3)
C21	0.034(3)	0.059(3)	0.100(4)	0.007(3)	0.026(3)	0.003(2)
C22	0.033(2)	0.038(3)	0.061(3)	-0.005(2)	0.015(2)	0.002(2)
C23	0.038(3)	0.063(4)	0.156(5)	-0.075(4)	0.030(3)	-0.013(3)
C24	0.035(3)	0.086(4)	0.169(6)	-0.084(4)	0.032(3)	-0.013(3)
C25	0.045(3)	0.043(3)	0.083(4)	-0.021(3)	0.005(3)	-0.001(2)

Experimenteller Teil

C26	0.049(3)	0.049(3)	0.044(3)	-0.005(3)	0.007(2)	0.014(3)
C27	0.034(2)	0.057(3)	0.042(3)	0.006(3)	0.007(2)	0.005(2)
C28	0.042(3)	0.053(3)	0.055(3)	0.015(3)	0.018(2)	-0.006(2)
C29	0.095(4)	0.127(6)	0.056(4)	0.019(3)	-0.004(3)	0.050(4)
C30	0.066(4)	0.190(7)	0.126(5)	0.109(5)	0.036(4)	-0.010(4)
C31	0.225(7)	0.117(5)	0.034(3)	-0.014(4)	0.039(4)	-0.068(5)
N4	0.0279(17)	0.036(2)	0.0237(19)	-0.0005(16)	0.0061(15)	0.0001(16)
O1	0.0385(16)	0.0355(17)	0.0501(18)	-0.0014(15)	0.0173(14)	0.0049(14)
O7	0.0280(14)	0.0373(17)	0.0284(16)	-0.0045(13)	0.0076(12)	-0.0026(13)
O12	0.0379(16)	0.057(2)	0.0316(16)	-0.0031(15)	0.0152(14)	-0.0023(14)
O13	0.0293(15)	0.0315(16)	0.0312(16)	-0.0008(13)	0.0053(13)	-0.0009(12)
O15	0.0389(15)	0.0515(19)	0.0255(15)	-0.0047(15)	0.0026(13)	-0.0075(14)
Si1	0.0297(6)	0.0423(8)	0.0547(8)	-0.0035(7)	0.0160(6)	0.0004(6)
C102	0.034(2)	0.033(3)	0.028(2)	0.000(2)	0.0101(19)	0.0035(19)
C103	0.030(2)	0.037(3)	0.031(2)	-0.003(2)	0.0055(19)	-0.0018(19)
C105	0.028(2)	0.027(2)	0.032(3)	-0.003(2)	0.009(2)	-0.0025(19)
C106	0.027(2)	0.021(2)	0.025(2)	-0.0009(19)	0.0038(19)	-0.0023(18)
C108	0.021(2)	0.044(3)	0.027(2)	0.006(2)	0.0033(19)	0.002(2)
C109	0.023(2)	0.026(2)	0.025(2)	-0.0041(19)	0.0037(19)	0.0033(18)
C110	0.028(2)	0.029(2)	0.032(3)	-0.001(2)	0.010(2)	-0.0017(18)
C111	0.024(2)	0.038(3)	0.023(2)	0.003(2)	0.0036(19)	0.0043(19)
C114	0.023(2)	0.039(3)	0.030(2)	0.001(2)	0.0027(18)	0.0039(18)
C116	0.065(3)	0.035(3)	0.029(2)	0.004(2)	0.000(2)	-0.005(3)
C117	0.049(3)	0.050(3)	0.058(3)	0.017(3)	-0.006(3)	-0.010(3)
C118	0.064(3)	0.086(5)	0.088(4)	0.048(4)	-0.010(3)	-0.025(4)
C119	0.161(7)	0.082(5)	0.058(5)	0.043(5)	-0.036(4)	-0.074(6)
C120	0.222(9)	0.053(4)	0.040(4)	0.013(3)	0.009(5)	-0.049(5)
C121	0.152(5)	0.033(3)	0.049(3)	0.009(3)	0.030(3)	0.002(4)
C122	0.048(3)	0.036(3)	0.051(3)	-0.004(3)	0.008(2)	0.011(2)
C123	0.054(3)	0.131(5)	0.067(4)	0.042(4)	0.032(3)	0.048(3)
C124	0.063(4)	0.209(8)	0.062(4)	0.075(5)	0.034(3)	0.050(4)
C125	0.053(4)	0.174(7)	0.031(3)	-0.032(4)	-0.001(3)	0.045(4)
C126	0.046(3)	0.069(4)	0.122(5)	-0.059(4)	0.003(3)	0.000(3)
C127	0.052(3)	0.030(3)	0.124(5)	-0.020(3)	-0.002(3)	0.012(2)
C128	0.061(3)	0.024(3)	0.037(3)	0.001(2)	0.014(2)	0.005(2)
C129	0.072(4)	0.194(7)	0.039(3)	0.026(4)	-0.001(3)	0.007(4)
C130	0.123(4)	0.094(5)	0.052(3)	0.014(3)	0.028(3)	-0.045(4)
C131	0.240(7)	0.050(4)	0.038(3)	-0.007(3)	0.013(4)	0.045(4)
N104	0.0233(16)	0.031(2)	0.0265(18)	-0.0003(15)	0.0053(15)	0.0065(15)
O101	0.0352(15)	0.0353(17)	0.0325(16)	-0.0084(14)	0.0096(13)	-0.0006(13)
O107	0.0254(14)	0.0427(18)	0.0286(16)	0.0098(14)	0.0088(12)	-0.0012(13)
O112	0.0294(15)	0.0508(19)	0.0262(16)	0.0025(14)	0.0064(13)	0.0025(13)
O113	0.0287(15)	0.0408(17)	0.0249(15)	0.0030(14)	0.0053(12)	0.0016(13)
O115	0.0288(14)	0.060(2)	0.0283(15)	0.0035(15)	0.0118(13)	0.0033(14)
Si2	0.0426(7)	0.0286(7)	0.0392(7)	-0.0034(6)	0.0099(6)	0.0051(6)

Table 5. Hydrogen coordinates and isotropic displacement parameters (\AA^2) for tbl081b2.

	x	y	z	U(eq)	Occupancy
H2A	0.5970	0.6185	-0.0888	0.049	1
H2B	0.7296	0.6306	-0.1245	0.049	1
H3A	0.5970	0.6758	-0.0816	0.040	1
H3B	0.6182	0.6630	0.0549	0.040	1
H8	1.1931	0.7119	-0.0097	0.034	1
H11	1.0161	0.7055	0.3278	0.036	1
H14A	1.3805	0.7362	0.0163	0.052	1
H14B	1.4130	0.6989	0.0513	0.052	1
H14C	1.5181	0.7266	0.1027	0.052	1
H17	0.9718	0.6336	-0.0286	0.048	1
H18	1.1648	0.6439	-0.0932	0.050	1
H19	1.3002	0.6004	-0.1180	0.068	1
H20	1.2480	0.5478	-0.0709	0.087	1
H21	1.0584	0.5380	0.0000	0.075	1
H23	0.5593	0.5630	-0.0178	0.101	1
H24	0.4202	0.5278	-0.1445	0.114	1
H25	0.5015	0.4878	-0.2527	0.070	1

Experimenteller Teil

H26	0.7269	0.4872	-0.2453	0.057	1
H27	0.8661	0.5238	-0.1230	0.053	1
H29A	0.9350	0.5181	0.1861	0.144	1
H29B	0.9875	0.5317	0.3204	0.144	1
H29C	1.0533	0.5437	0.2132	0.144	1
H30A	0.6819	0.5725	0.2218	0.188	1
H30B	0.7664	0.5529	0.3347	0.188	1
H30C	0.7152	0.5348	0.2080	0.188	1
H31A	1.0049	0.6029	0.2508	0.186	1
H31B	0.9616	0.5881	0.3666	0.186	1
H31C	0.8636	0.6113	0.2753	0.186	1
H4	0.8169	0.6893	-0.0428	0.035	1
H10A	0.5488	0.6578	0.6790	0.037	1
H10B	0.4122	0.6481	0.7127	0.037	1
H10C	0.4522	0.7055	0.7362	0.040	1
H10D	0.4564	0.7081	0.5963	0.040	1
H108	-0.1412	0.7310	0.4295	0.037	1
H111	0.0084	0.6938	0.8211	0.034	1
H11A	-0.3432	0.7156	0.3619	0.047	1
H11B	-0.3487	0.7535	0.3941	0.047	1
H11C	-0.4746	0.7309	0.3887	0.047	1
H117	0.2444	0.6034	0.6061	0.066	1
H118	0.1187	0.5588	0.6412	0.100	1
H119	0.1763	0.5065	0.5906	0.131	1
H120	0.3479	0.4994	0.4958	0.130	1
H121	0.4746	0.5431	0.4662	0.092	1
H123	0.6439	0.5719	0.6398	0.097	1
H124	0.8691	0.5719	0.7180	0.130	1
H125	1.0009	0.6098	0.6551	0.105	1
H126	0.9105	0.6496	0.5193	0.098	1
H127	0.6836	0.6509	0.4451	0.086	1
H12A	0.2033	0.6086	0.3060	0.156	1
H12B	0.2195	0.6340	0.2033	0.156	1
H12C	0.2382	0.6459	0.3406	0.156	1
H13A	0.4633	0.6665	0.3066	0.132	1
H13B	0.4162	0.6509	0.1748	0.132	1
H13C	0.5539	0.6405	0.2591	0.132	1
H13D	0.4999	0.5817	0.2597	0.168	1
H13E	0.3749	0.5918	0.1573	0.168	1
H13F	0.3560	0.5715	0.2727	0.168	1
H104	0.2365	0.7075	0.5495	0.032	1

Table 6. Torsion angles [°] for tbl081b2.

O1-C2-C3-N4	66.3(4)	C23-C22-Si1-O1	-34.7(5)	Si2-C122-C123-C124	-174.3(4)
O12-C5-C6-C11	1.3(6)	C27-C22-Si1-C16	24.3(4)	C122-C123-C124-C125	-1.5(9)
N4-C5-C6-C11	-178.4(3)	C23-C22-Si1-C16	-155.1(4)	C123-C124-C125-C126	1.3(9)
O12-C5-C6-O7	177.2(3)	C27-C22-Si1-C28	-100.7(4)	C124-C125-C126-C127	-0.2(8)
N4-C5-C6-O7	-2.4(5)	C23-C22-Si1-C28	79.9(5)	C125-C126-C127-C122	-0.9(8)
O7-C8-C9-O13	177.7(3)	C17-C16-Si1-O1	3.9(4)	C123-C122-C127-C126	0.7(7)
O7-C8-C9-C10	-1.3(5)	C21-C16-Si1-O1	-178.2(3)	Si2-C122-C127-C126	175.7(4)
C8-C9-C10-O15	-179.3(3)	C17-C16-Si1-C22	123.8(3)	O112-C105-N104-C103	0.7(6)
O13-C9-C10-O15	1.6(5)	C21-C16-Si1-C22	-58.3(4)	C106-C105-N104-C103	178.8(3)
C8-C9-C10-C11	2.8(5)	C17-C16-Si1-C28	-110.6(3)	C102-C103-N104-C105	82.1(4)
O13-C9-C10-C11	-176.3(3)	C21-C16-Si1-C28	67.3(4)	C103-C102-O101-Si2	161.1(2)
O7-C6-C11-C10	0.9(6)	C29-C28-Si1-O1	-168.4(3)	C111-C106-O107-C108	-1.1(5)
C5-C6-C11-C10	176.6(3)	C31-C28-Si1-O1	-48.5(4)	C105-C106-O107-C108	178.6(3)
O15-C10-C11-C6	179.5(4)	C30-C28-Si1-O1	68.7(4)	C109-C108-O107-C106	0.5(5)
C9-C10-C11-C6	-2.7(5)	C29-C28-Si1-C22	74.3(4)	C108-C109-O113-C114	6.0(5)
C21-C16-C17-C18	1.3(6)	C31-C28-Si1-C22	-165.9(3)	C110-C109-O113-C114	-173.0(3)
Si1-C16-C17-C18	179.3(3)	C30-C28-Si1-C22	-48.6(4)	C102-O101-Si2-C122	-39.6(3)
C16-C17-C18-C19	0.7(6)	C29-C28-Si1-C16	-50.4(4)	C102-O101-Si2-C116	81.9(3)
C17-C18-C19-C20	-1.6(7)	C31-C28-Si1-C16	69.4(4)	C102-O101-Si2-C128	-162.6(3)
C18-C19-C20-C21	0.4(8)	C30-C28-Si1-C16	-173.3(4)	C123-C122-Si2-O101	110.3(4)

Experimenteller Teil

C17-C16-C21-C20	-2.5(7)	O101-C102-C103-N104	61.8(4)	C127-C122-Si2-O101	-64.1(4)
Si1-C16-C21-C20	179.6(4)	O112-C105-C106-O107	173.2(3)	C123-C122-Si2-C116	-10.5(5)
C19-C20-C21-C16	1.7(8)	N104-C105-C106-O107	-5.0(5)	C127-C122-Si2-C116	175.0(4)
C27-C22-C23-C24	-0.5(8)	O112-C105-C106-C111	-7.0(5)	C123-C122-Si2-C128	-133.4(4)
Si1-C22-C23-C24	178.9(4)	N104-C105-C106-C111	174.8(4)	C127-C122-Si2-C128	52.1(4)
C22-C23-C24-C25	2.4(9)	O107-C108-C109-O113	-178.2(3)	C117-C116-Si2-O101	10.5(4)
C23-C24-C25-C26	-2.9(8)	O107-C108-C109-C110	0.7(6)	C121-C116-Si2-O101	-175.8(3)
C24-C25-C26-C27	1.7(7)	C108-C109-C110-O115	179.9(4)	C117-C116-Si2-C122	131.1(3)
C23-C22-C27-C26	-0.7(7)	O113-C109-C110-O115	-1.0(5)	C121-C116-Si2-C122	-55.2(4)
Si1-C22-C27-C26	179.9(3)	C108-C109-C110-C111	-1.3(5)	C117-C116-Si2-C128	-102.2(4)
C25-C26-C27-C22	0.1(7)	O113-C109-C110-C111	177.8(3)	C121-C116-Si2-C128	71.5(4)
O12-C5-N4-C3	-12.9(6)	O107-C106-C111-C110	0.5(6)	C130-C128-Si2-O101	66.9(4)
C6-C5-N4-C3	166.7(3)	C105-C106-C111-C110	-179.2(3)	C131-C128-Si2-O101	-167.6(3)
C2-C3-N4-C5	-105.9(4)	O115-C110-C111-C106	179.5(4)	C129-C128-Si2-O101	-51.9(3)
C3-C2-O1-Si1	-165.3(2)	C109-C110-C111-C106	0.7(5)	C130-C128-Si2-C122	-52.4(4)
C11-C6-O7-C8	0.9(5)	C121-C116-C117-C118	-2.4(6)	C131-C128-Si2-C122	73.1(4)
C5-C6-O7-C8	-175.1(3)	Si2-C116-C117-C118	171.7(3)	C129-C128-Si2-C122	-171.2(3)
C9-C8-O7-C6	-0.7(5)	C116-C117-C118-C119	1.6(7)	C130-C128-Si2-C116	-176.5(3)
C8-C9-O13-C14	-7.4(5)	C117-C118-C119-C120	-1.5(8)	C131-C128-Si2-C116	-51.1(4)
C10-C9-O13-C14	171.6(3)	C118-C119-C120-C121	2.5(9)	C129-C128-Si2-C116	64.7(3)
C2-O1-Si1-C22	-45.9(4)	C119-C120-C121-C116	-3.4(9)		
C2-O1-Si1-C16	75.2(3)	C117-C116-C121-C120	3.3(7)		
C2-O1-Si1-C28	-165.8(3)	Si2-C116-C121-C120	-170.7(4)		
C27-C22-Si1-O1	144.7(4)	C127-C122-C123-C124	0.4(7)		

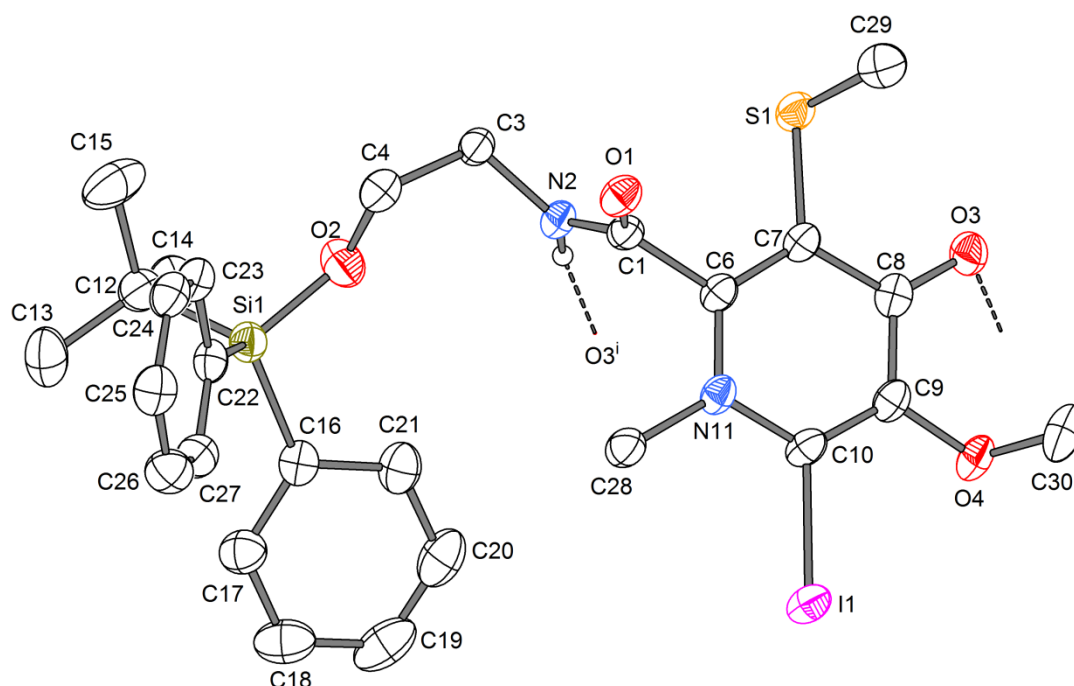
Table 7. Hydrogen bonds for tbl081b2 [\AA and $^\circ$].

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	$\angle(\text{DHA})$
N4-H4...O115#1	0.88	2.16	2.890(4)	139.3
N104-H104...O15#2	0.88	2.10	2.879(4)	147.3

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

#1 $x+1, y, z-1$ #2 $x-1, y, z$

8.5.2 Kristallstrukturdaten von 39

**Table 1.** Crystal data and structure refinement for iodopyridone **39**.

Crystal data

Identification code	tbm082
Habitus, colour	block, colorless
Crystal size	0.19 x 0.16 x 0.14 mm ³
Crystal system	Monoclinic
Space group	P 2 ₁ /n
Unit cell dimensions	$a = 15.3589(5) \text{ \AA}$ $b = 13.0355(4) \text{ \AA}$ $c = 16.0112(6) \text{ \AA}$
Volume	2867.44(17) Å ³
Cell determination	14948 peaks with Theta 1.5 to 27.2°.
Empirical formula	C ₂₇ H ₃₃ I N ₂ O ₄ S Si
Formula weight	636.60
Density (calculated)	1.475 Mg/m ³
Absorption coefficient	1.266 mm ⁻¹
F(000)	1296
Data collection:	
Diffractometer type	STOE IPDS 2
Wavelength	0.71073 Å
Temperature	100(2) K
Theta range for data collection	1.53 to 26.72°.
Index ranges	-19 ≤ h ≤ 19, -16 ≤ k ≤ 16, -20 ≤ l ≤ 20
Data collection software	STOE X-Area
Cell refinement software	STOE X-Area
Data reduction software	STOE X-RED

Experimenteller Teil

Solution and refinement:

Reflections collected	34856
Independent reflections	6073 [R(int) = 0.0576]
Completeness to theta = 25.12°	100.0 %
Observed reflections	4281 [I>2sigma(I)]
Reflections used for refinement	6073
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	1.0648 and 0.7028
Largest diff. peak and hole	1.515 and -0.366 e.Å ⁻³
Solution	Direct methods
Refinement	Full-matrix least-squares on F ²
Treatment of hydrogen atoms	Calculated positions, constr. ref.
Programs used	SHELXS-97 (Sheldrick, 1990) SHELXL-97 (Sheldrick, 1997) DIAMOND 3.2g STOE IPDS2 software
Data / restraints / parameters	6073 / 0 / 331
Goodness-of-fit on F ²	0.826
R index (all data)	wR2 = 0.0597
R index conventional [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0276

Table 2. Atomic coordinates and equivalent isotropic displacement parameters (Å²) for tbm082. U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)	Occupancy
C1	0.4612(2)	0.25495(19)	0.43211(19)	0.0258(6)	1
C3	0.5011(2)	0.14043(19)	0.5646(2)	0.0266(6)	1
C4	0.4217(2)	0.0640(2)	0.5484(2)	0.0336(6)	1
C6	0.4452(2)	0.36671(19)	0.39958(19)	0.0253(6)	1
C7	0.5246(2)	0.42677(19)	0.41758(18)	0.0256(6)	1
C8	0.5132(2)	0.53157(19)	0.38416(19)	0.0282(6)	1
C9	0.4145(2)	0.5615(2)	0.32609(19)	0.0282(6)	1
C10	0.3380(2)	0.4993(2)	0.31209(19)	0.0276(6)	1
C12	0.2830(2)	-0.0045(2)	0.6927(2)	0.0350(7)	1
C13	0.1911(3)	-0.0523(3)	0.6915(2)	0.0507(8)	1
C14	0.3233(3)	0.0772(3)	0.7693(2)	0.0474(9)	1
C15	0.3598(3)	-0.0887(3)	0.7148(3)	0.0613(11)	1
C16	0.1773(2)	0.1741(2)	0.5521(2)	0.0303(6)	1
C17	0.0816(2)	0.1720(2)	0.5406(2)	0.0381(7)	1
C18	0.0235(3)	0.2586(3)	0.5168(2)	0.0482(9)	1
C19	0.0602(3)	0.3508(3)	0.5035(2)	0.0546(10)	1
C20	0.1548(3)	0.3562(2)	0.5164(2)	0.0480(9)	1
C21	0.2133(3)	0.2698(2)	0.5407(2)	0.0383(8)	1
C22	0.1977(2)	-0.03659(19)	0.4776(2)	0.0289(6)	1
C23	0.2503(2)	-0.1179(2)	0.4638(2)	0.0318(7)	1
C24	0.2067(2)	-0.1851(2)	0.3895(2)	0.0341(7)	1
C25	0.1094(2)	-0.1764(2)	0.3286(2)	0.0362(7)	1
C26	0.0560(2)	-0.0981(2)	0.3405(2)	0.0389(7)	1
C27	0.1003(2)	-0.0292(2)	0.4138(2)	0.0347(7)	1
C28	0.2679(2)	0.3371(2)	0.3367(2)	0.0320(7)	1
C29	0.6924(3)	0.3776(3)	0.4078(2)	0.0435(8)	1
C30	0.4345(3)	0.6842(2)	0.2262(2)	0.0437(8)	1
N2	0.46597(17)	0.23801(15)	0.51587(16)	0.0254(5)	1
N11	0.35205(17)	0.40156(16)	0.34981(16)	0.0254(5)	1
O1	0.47338(15)	0.18992(13)	0.38207(13)	0.0304(4)	1
O2	0.35982(16)	0.10204(15)	0.58461(16)	0.0403(5)	1
O3	0.58368(15)	0.59214(13)	0.40582(14)	0.0313(5)	1
O4	0.39652(15)	0.66046(13)	0.29224(14)	0.0322(5)	1
Si1	0.25618(6)	0.05716(6)	0.57681(5)	0.02893(16)	1
S1	0.64295(5)	0.38039(5)	0.48919(5)	0.03074(17)	1
I1	0.19698(1)	0.55662(1)	0.23601(1)	0.03091(6)	1

Experimenteller Teil

Table 3. Bond lengths [Å] and angles [°] for tbm082.

C1-O1	1.237(3)	C30-O4	1.451(3)
C1-N2	1.329(3)	C30-H30A	0.9800
C1-C6	1.529(4)	C30-H30B	0.9800
C3-N2	1.463(3)	C30-H30C	0.9800
C3-C4	1.505(4)	N2-H2	0.8800
C3-H3A	0.9900	O2-Si1	1.647(2)
C3-H3B	0.9900		
C4-O2	1.406(3)	O1-C1-N2	125.7(2)
C4-H4A	0.9900	O1-C1-C6	118.7(2)
C4-H4B	0.9900	N2-C1-C6	115.5(2)
C6-N11	1.367(3)	N2-C3-C4	114.0(2)
C6-C7	1.368(4)	N2-C3-H3A	108.7
C7-C8	1.449(3)	C4-C3-H3A	108.7
C7-S1	1.766(3)	N2-C3-H3B	108.7
C8-O3	1.257(3)	C4-C3-H3B	108.7
C8-C9	1.433(4)	H3A-C3-H3B	107.6
C9-C10	1.361(4)	O2-C4-C3	109.9(2)
C9-O4	1.378(3)	O2-C4-H4A	109.7
C10-N11	1.385(3)	C3-C4-H4A	109.7
C10-I1	2.092(3)	O2-C4-H4B	109.7
C12-C14	1.531(4)	C3-C4-H4B	109.7
C12-C15	1.532(4)	H4A-C4-H4B	108.2
C12-C13	1.534(4)	N11-C6-C7	122.3(2)
C12-Si1	1.892(3)	N11-C6-C1	118.8(2)
C13-H13A	0.9800	C7-C6-C1	118.7(2)
C13-H13B	0.9800	C6-C7-C8	120.8(3)
C13-H13C	0.9800	C6-C7-S1	120.20(19)
C14-H14A	0.9800	C8-C7-S1	118.8(2)
C14-H14B	0.9800	O3-C8-C9	122.6(2)
C14-H14C	0.9800	O3-C8-C7	122.9(3)
C15-H15A	0.9800	C9-C8-C7	114.5(2)
C15-H15B	0.9800	C10-C9-O4	119.1(3)
C15-H15C	0.9800	C10-C9-C8	121.9(2)
C16-C17	1.399(4)	O4-C9-C8	118.6(2)
C16-C21	1.408(4)	C9-C10-N11	121.5(3)
C16-Si1	1.876(3)	C9-C10-I1	118.43(19)
C17-C18	1.383(4)	N11-C10-I1	120.1(2)
C17-H17	0.9500	C14-C12-C15	108.7(3)
C18-C19	1.384(5)	C14-C12-C13	109.5(3)
C18-H18	0.9500	C15-C12-C13	108.7(3)
C19-C20	1.374(5)	C14-C12-Si1	108.8(2)
C19-H19	0.9500	C15-C12-Si1	109.8(2)
C20-C21	1.384(4)	C13-C12-Si1	111.4(2)
C20-H20	0.9500	C12-C13-H13A	109.5
C21-H21	0.9500	C12-C13-H13B	109.5
C22-C27	1.387(4)	H13A-C13-H13B	109.5
C22-C23	1.408(4)	C12-C13-H13C	109.5
C22-Si1	1.884(3)	H13A-C13-H13C	109.5
C23-C24	1.387(4)	H13B-C13-H13C	109.5
C23-H23	0.9500	C12-C14-H14A	109.5
C24-C25	1.376(4)	C12-C14-H14B	109.5
C24-H24	0.9500	H14A-C14-H14B	109.5
C25-C26	1.376(4)	C12-C14-H14C	109.5
C25-H25	0.9500	H14A-C14-H14C	109.5
C26-C27	1.389(4)	H14B-C14-H14C	109.5
C26-H26	0.9500	C12-C15-H15A	109.5
C27-H27	0.9500	C12-C15-H15B	109.5
C28-N11	1.476(3)	H15A-C15-H15B	109.5
C28-H28A	0.9800	C12-C15-H15C	109.5
C28-H28B	0.9800	H15A-C15-H15C	109.5
C28-H28C	0.9800	H15B-C15-H15C	109.5
C29-S1	1.778(3)	C17-C16-C21	116.8(3)
C29-H29A	0.9800	C17-C16-Si1	123.6(2)
C29-H29B	0.9800	C21-C16-Si1	119.6(2)
C29-H29C	0.9800	C18-C17-C16	122.0(3)

Experimenteller Teil

C18-C17-H17	119.0	N11-C28-H28B	109.5
C16-C17-H17	119.0	H28A-C28-H28B	109.5
C17-C18-C19	119.7(3)	N11-C28-H28C	109.5
C17-C18-H18	120.2	H28A-C28-H28C	109.5
C19-C18-H18	120.2	H28B-C28-H28C	109.5
C20-C19-C18	119.8(3)	S1-C29-H29A	109.5
C20-C19-H19	120.1	S1-C29-H29B	109.5
C18-C19-H19	120.1	H29A-C29-H29B	109.5
C19-C20-C21	120.6(3)	S1-C29-H29C	109.5
C19-C20-H20	119.7	H29A-C29-H29C	109.5
C21-C20-H20	119.7	H29B-C29-H29C	109.5
C20-C21-C16	121.0(3)	O4-C30-H30A	109.5
C20-C21-H21	119.5	O4-C30-H30B	109.5
C16-C21-H21	119.5	H30A-C30-H30B	109.5
C27-C22-C23	116.2(3)	O4-C30-H30C	109.5
C27-C22-Si1	121.8(2)	H30A-C30-H30C	109.5
C23-C22-Si1	122.0(2)	H30B-C30-H30C	109.5
C24-C23-C22	121.3(3)	C1-N2-C3	121.6(2)
C24-C23-H23	119.4	C1-N2-H2	119.2
C22-C23-H23	119.4	C3-N2-H2	119.2
C25-C24-C23	120.8(3)	C6-N11-C10	118.6(2)
C25-C24-H24	119.6	C6-N11-C28	121.0(2)
C23-C24-H24	119.6	C10-N11-C28	120.4(2)
C24-C25-C26	119.2(3)	C4-O2-Si1	130.66(19)
C24-C25-H25	120.4	C9-O4-C30	114.2(2)
C26-C25-H25	120.4	O2-Si1-C16	103.77(12)
C25-C26-C27	120.0(3)	O2-Si1-C22	111.99(12)
C25-C26-H26	120.0	C16-Si1-C22	109.25(13)
C27-C26-H26	120.0	O2-Si1-C12	107.32(13)
C22-C27-C26	122.5(3)	C16-Si1-C12	112.92(13)
C22-C27-H27	118.8	C22-Si1-C12	111.37(13)
C26-C27-H27	118.8	C7-S1-C29	100.60(15)
N11-C28-H28A	109.5		

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 4. Anisotropic displacement parameters (\AA^2) for tbm082.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U ¹¹	U ²²	U ³³	U ²³	U ¹³	U ¹²
C1	0.0219(15)	0.0220(13)	0.0286(16)	0.0011(12)	0.0069(13)	-0.0006(11)
C3	0.0275(16)	0.0232(13)	0.0270(16)	0.0030(11)	0.0104(13)	0.0006(12)
C4	0.0381(17)	0.0275(14)	0.0345(16)	0.0032(13)	0.0155(14)	0.0034(14)
C6	0.0288(16)	0.0224(13)	0.0219(15)	0.0004(11)	0.0089(13)	0.0007(12)
C7	0.0297(15)	0.0225(14)	0.0223(14)	0.0009(11)	0.0096(12)	0.0007(12)
C8	0.0369(17)	0.0245(14)	0.0252(15)	-0.0025(11)	0.0157(14)	-0.0017(12)
C9	0.0362(16)	0.0205(12)	0.0264(14)	0.0004(12)	0.0125(13)	0.0004(13)
C10	0.0299(16)	0.0228(14)	0.0230(15)	0.0004(11)	0.0053(13)	0.0023(12)
C12	0.0355(18)	0.0350(16)	0.0340(17)	0.0023(13)	0.0152(15)	0.0030(14)
C13	0.058(2)	0.054(2)	0.0416(19)	0.0043(18)	0.0234(18)	-0.0140(19)
C14	0.053(2)	0.054(2)	0.0335(18)	-0.0032(16)	0.0179(18)	-0.0085(17)
C15	0.074(3)	0.069(2)	0.042(2)	0.0222(18)	0.027(2)	0.034(2)
C16	0.0368(18)	0.0282(14)	0.0264(15)	-0.0033(12)	0.0145(14)	-0.0033(13)
C17	0.0380(19)	0.0347(16)	0.0402(18)	-0.0023(14)	0.0162(16)	0.0023(14)
C18	0.042(2)	0.048(2)	0.047(2)	-0.0097(16)	0.0130(18)	0.0099(17)
C19	0.073(3)	0.0327(18)	0.044(2)	-0.0025(15)	0.014(2)	0.0171(18)
C20	0.068(3)	0.0270(16)	0.044(2)	-0.0013(14)	0.020(2)	-0.0021(17)
C21	0.047(2)	0.0310(15)	0.0357(18)	-0.0042(13)	0.0171(16)	-0.0071(14)
C22	0.0353(16)	0.0273(15)	0.0286(15)	0.0029(11)	0.0181(14)	-0.0021(12)
C23	0.0361(18)	0.0265(14)	0.0328(17)	0.0026(12)	0.0154(15)	-0.0009(13)
C24	0.043(2)	0.0266(14)	0.0352(18)	0.0020(13)	0.0201(16)	0.0022(14)
C25	0.045(2)	0.0374(16)	0.0256(16)	-0.0031(13)	0.0151(15)	-0.0046(15)
C26	0.0346(18)	0.0463(17)	0.0305(17)	0.0000(14)	0.0097(15)	-0.0004(14)
C27	0.0384(18)	0.0339(16)	0.0349(17)	0.0023(12)	0.0192(15)	0.0036(13)
C28	0.0295(16)	0.0247(14)	0.0351(17)	0.0024(12)	0.0084(14)	-0.0005(12)

Experimenteller Teil

C29	0.041(2)	0.0425(18)	0.047(2)	0.0049(15)	0.0197(17)	0.0061(15)
C30	0.070(3)	0.0295(15)	0.0393(19)	0.0070(14)	0.0311(19)	0.0019(16)
N2	0.0290(13)	0.0195(10)	0.0264(13)	0.0024(9)	0.0113(11)	0.0010(10)
N11	0.0295(13)	0.0194(10)	0.0228(13)	0.0005(9)	0.0075(11)	-0.0019(10)
O1	0.0355(12)	0.0231(9)	0.0295(11)	-0.0006(8)	0.0118(10)	0.0018(9)
O2	0.0389(13)	0.0391(11)	0.0498(14)	-0.0041(10)	0.0259(12)	-0.0045(10)
O3	0.0339(12)	0.0229(9)	0.0377(12)	-0.0017(8)	0.0165(10)	-0.0038(9)
O4	0.0420(13)	0.0197(9)	0.0307(11)	0.0038(8)	0.0124(10)	-0.0002(9)
Si1	0.0301(4)	0.0265(3)	0.0314(4)	0.0004(4)	0.0148(3)	-0.0014(4)
S1	0.0275(4)	0.0274(3)	0.0290(4)	0.0042(3)	0.0053(3)	-0.0014(3)
I1	0.03122(10)	0.02417(8)	0.02772(10)	-0.00044(9)	0.00456(7)	0.00247(10)

Table 5. Hydrogen coordinates and isotropic displacement parameters (\AA^2) for tbm082.

	x	y	z	U(eq)	Occupancy
H3A	0.5373	0.1540	0.6324	0.032	1
H3B	0.5472	0.1098	0.5439	0.032	1
H4A	0.3837	0.0509	0.4807	0.040	1
H4B	0.4508	-0.0017	0.5793	0.040	1
H13A	0.1435	0.0018	0.6828	0.076	1
H13B	0.2081	-0.0875	0.7508	0.076	1
H13C	0.1631	-0.1017	0.6401	0.076	1
H14A	0.3829	0.1065	0.7712	0.071	1
H14B	0.3380	0.0459	0.8298	0.071	1
H14C	0.2748	0.1316	0.7561	0.071	1
H15A	0.3354	-0.1409	0.6655	0.092	1
H15B	0.3733	-0.1206	0.7748	0.092	1
H15C	0.4197	-0.0587	0.7182	0.092	1
H17	0.0556	0.1090	0.5494	0.046	1
H18	-0.0412	0.2549	0.5096	0.058	1
H19	0.0202	0.4102	0.4854	0.065	1
H20	0.1803	0.4200	0.5086	0.058	1
H21	0.2787	0.2751	0.5499	0.046	1
H23	0.3170	-0.1268	0.5064	0.038	1
H24	0.2443	-0.2379	0.3805	0.041	1
H25	0.0795	-0.2239	0.2788	0.043	1
H26	-0.0111	-0.0910	0.2987	0.047	1
H27	0.0625	0.0249	0.4204	0.042	1
H28A	0.2295	0.3720	0.3632	0.048	1
H28B	0.2911	0.2711	0.3683	0.048	1
H28C	0.2274	0.3254	0.2699	0.048	1
H29A	0.7602	0.3544	0.4392	0.065	1
H29B	0.6899	0.4466	0.3825	0.065	1
H29C	0.6544	0.3303	0.3568	0.065	1
H30A	0.4991	0.6532	0.2475	0.066	1
H30B	0.4396	0.7588	0.2219	0.066	1
H30C	0.3906	0.6566	0.1647	0.066	1
H2	0.4476	0.2866	0.5427	0.030	1

Table 6. Torsion angles [$^\circ$] for tbm082.

N2-C3-C4-O2	-63.6(3)	C4-C3-N2-C1	-93.6(3)
O1-C1-C6-N11	93.0(3)	C7-C6-N11-C10	3.6(4)
N2-C1-C6-N11	-90.5(3)	C1-C6-N11-C10	-173.2(2)
O1-C1-C6-C7	-84.0(3)	C7-C6-N11-C28	-176.1(3)
N2-C1-C6-C7	92.5(3)	C1-C6-N11-C28	7.1(4)
N11-C6-C7-C8	0.0(4)	C9-C10-N11-C6	-2.1(4)
C1-C6-C7-C8	176.9(2)	I1-C10-N11-C6	-179.63(19)
N11-C6-C7-S1	175.6(2)	C9-C10-N11-C28	177.6(3)
C1-C6-C7-S1	-7.6(3)	I1-C10-N11-C28	0.1(3)
C6-C7-C8-O3	173.7(3)	C3-C4-O2-Si1	172.7(2)
S1-C7-C8-O3	-1.9(4)	C10-C9-O4-C30	-120.6(3)
C6-C7-C8-C9	-4.9(4)	C8-C9-O4-C30	66.5(3)
S1-C7-C8-C9	179.56(19)	C4-O2-Si1-C16	-136.7(3)

Experimenteller Teil

O3-C8-C9-C10	-172.1(3)	C4-O2-Si1-C22	-19.0(3)
C7-C8-C9-C10	6.4(4)	C4-O2-Si1-C12	103.6(3)
O3-C8-C9-O4	0.5(4)	C17-C16-Si1-O2	-179.5(2)
C7-C8-C9-O4	179.0(2)	C21-C16-Si1-O2	2.8(3)
O4-C9-C10-N11	-175.7(2)	C17-C16-Si1-C22	60.9(3)
C8-C9-C10-N11	-3.2(4)	C21-C16-Si1-C22	-116.8(2)
O4-C9-C10-I1	1.9(3)	C17-C16-Si1-C12	-63.7(3)
C8-C9-C10-I1	174.4(2)	C21-C16-Si1-C12	118.7(2)
C21-C16-C17-C18	1.7(5)	C27-C22-Si1-O2	-131.4(2)
Si1-C16-C17-C18	-176.0(3)	C23-C22-Si1-O2	48.5(2)
C16-C17-C18-C19	0.1(5)	C27-C22-Si1-C16	-17.0(3)
C17-C18-C19-C20	-1.7(5)	C23-C22-Si1-C16	162.8(2)
C18-C19-C20-C21	1.4(5)	C27-C22-Si1-C12	108.4(2)
C19-C20-C21-C16	0.5(5)	C23-C22-Si1-C12	-71.7(2)
C17-C16-C21-C20	-2.0(4)	C14-C12-Si1-O2	61.2(2)
Si1-C16-C21-C20	175.8(2)	C15-C12-Si1-O2	-57.6(3)
C27-C22-C23-C24	1.0(4)	C13-C12-Si1-O2	-178.0(2)
Si1-C22-C23-C24	-178.8(2)	C14-C12-Si1-C16	-52.5(3)
C22-C23-C24-C25	-2.2(4)	C15-C12-Si1-C16	-171.3(2)
C23-C24-C25-C26	1.8(4)	C13-C12-Si1-C16	68.2(3)
C24-C25-C26-C27	-0.3(4)	C14-C12-Si1-C22	-175.9(2)
C23-C22-C27-C26	0.5(4)	C15-C12-Si1-C22	65.3(3)
Si1-C22-C27-C26	-179.7(2)	C13-C12-Si1-C22	-55.1(3)
C25-C26-C27-C22	-0.8(5)	C6-C7-S1-C29	116.2(2)
O1-C1-N2-C3	9.2(4)	C8-C7-S1-C29	-68.2(2)
C6-C1-N2-C3	-166.9(2)		

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

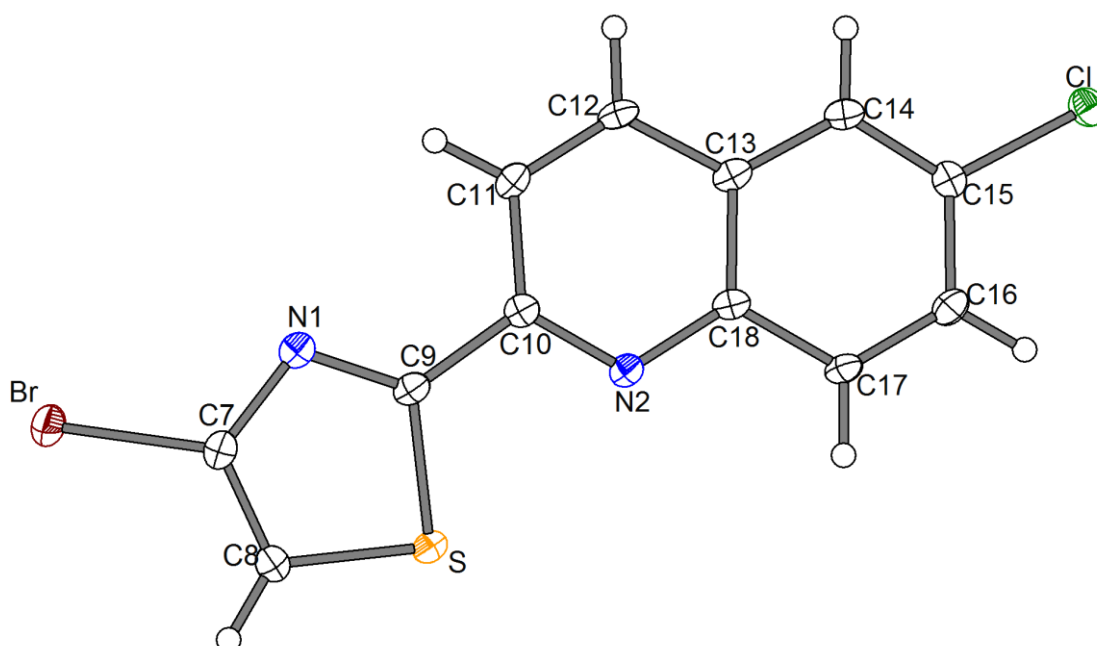
Table 7. Hydrogen bonds for tbm082 [\AA and $^\circ$].

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	$\angle(\text{DHA})$
N2-H2...O3#1	0.88	1.94	2.813(3)	171.4

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

#1 -x+1,-y+1,-z+1

8.5.3 Kristallstrukturdaten von 48

**Table 1.** Crystal data and structure refinement for 4-Bromo-2-(6-chloroquinolin-2-yl)thiazole (**48**).**Crystal data**

Identification code	tbm128_0m
Habitus, colour	needle, colourless
Crystal size	0.43 x 0.06 x 0.05 mm ³
Crystal system	Monoclinic
Space group	P 2 ₁ /n
Unit cell dimensions	$a = 12.6559(15) \text{ \AA}$ $b = 4.7233(6) \text{ \AA}$ $c = 18.810(2) \text{ \AA}$
Volume	1124.3(2) Å ³
Cell determination	5953 peaks with Theta 3.2 to 27.5°.
Empirical formula	C ₁₂ H ₆ Br Cl N ₂ S
Formula weight	325.61
Density (calculated)	1.924 Mg/m ³
Absorption coefficient	4.053 mm ⁻¹
F(000)	640

Data collection:

Diffractometer type	Bruker D8 QUEST area detector
Wavelength	0.71073 Å
Temperature	100(2) K
Theta range for data collection	3.220 to 27.521°.
Index ranges	-16 ≤ h ≤ 16, -6 ≤ k ≤ 6, -22 ≤ l ≤ 24
Data collection software	BRUKER APEX II

Experimenteller Teil

Cell refinement software	SAINT V8.27B (Bruker AXS Inc., 2012)
Data reduction software	SAINT V8.27B (Bruker AXS Inc., 2012)

Solution and refinement:

Reflections collected	13672
Independent reflections	2577 [R(int) = 0.0624]
Completeness to theta = 25.242°	99.8 %
Observed reflections	2198[II > 2(I)]
Reflections used for refinement	2577
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.81 and 0.47
Largest diff. peak and hole	0.530 and -0.875 e.Å ⁻³
Solution	Direct methods
Refinement	Full-matrix least-squares on F ²
Treatment of hydrogen atoms	Calculated positions, constr. Ref.
Programs used	SHELXS-97 (Sheldrick, 2008) SHELXL-2013 (Sheldrick, 2013) Diamond
Data / restraints / parameters	2577 / 0 / 154
Goodness-of-fit on F ²	1.035
R index (all data)	wR2 = 0.0723
R index conventional [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0285

Table 2. Atomic coordinates and equivalent isotropic displacement parameters (Å²) for tbm128_0m. U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)	Occupancy
C10	0.46863(18)	-0.1388(5)	0.23144(13)	0.0132(5)	1
C11	0.37820(18)	-0.0680(5)	0.27184(13)	0.0145(5)	1
C12	0.38882(18)	0.1317(5)	0.32399(13)	0.0147(5)	1
C13	0.48821(18)	0.2626(5)	0.33685(13)	0.0139(5)	1
C14	0.50603(18)	0.4719(5)	0.38924(13)	0.0140(5)	1
C15	0.60475(18)	0.5830(5)	0.39844(12)	0.0132(5)	1
C16	0.69029(18)	0.4988(5)	0.35622(13)	0.0152(5)	1
C17	0.67521(18)	0.2982(5)	0.30481(13)	0.0142(5)	1
C18	0.57377(18)	0.1750(5)	0.29374(12)	0.0123(4)	1
C9	0.46334(18)	-0.3502(5)	0.17421(13)	0.0130(4)	1
C7	0.40432(18)	-0.6623(5)	0.09861(13)	0.0140(5)	1
C8	0.50571(19)	-0.6588(5)	0.07615(13)	0.0152(5)	1
N2	0.56261(15)	-0.0230(4)	0.24151(11)	0.0132(4)	1
N1	0.37885(15)	-0.4906(4)	0.15390(11)	0.0140(4)	1
S1	0.57625(4)	-0.42114(12)	0.12640(3)	0.01524(13)	1
Cl1	0.62916(5)	0.84020(12)	0.46320(3)	0.01717(13)	1
Br1	0.29829(2)	-0.88655(5)	0.05509(2)	0.01789(9)	1

Experimenteller Teil

Table 3. Bond lengths [Å] and angles [°] for tbm128_0m.

C10-C11	1.423(3)	C16-H16	0,95
C10-C9	1.469(3)	C16-C17	1.365(3)
C10-N2	1.320(3)	C17-H17	0,95
C11-H11	0,95	C17-C18	1.422(3)
C11-C12	1.366(3)	C18-N2	1.362(3)
C12-H12	0,95	C9-N1	1.310(3)
C12-C13	1.419(3)	C9-S1	1.733(2)
C13-C14	1.411(3)	C7-C8	1.357(3)
C13-C18	1.424(3)	C7-N1	1.362(3)
C14-H14	0,95	C7-Br1	1.886(2)
C14-C15	1.364(3)	C8-H8	0,95
C15-C16	1.410(3)	C8-S1	1.710(2)
C15-Cl1	1.745(2)		
C11-C10-C9	121.5(2)	C17-C16-H16	120,2
N2-C10-C11	123.8(2)	C16-C17-H17	119,9
N2-C10-C9	114.7(2)	C16-C17-C18	120.2(2)
C10-C11-H11	120,8	C18-C17-H17	119,9
C12-C11-C10	118.3(2)	C17-C18-C13	119.4(2)
C12-C11-H11	120,8	N2-C18-C13	122.6(2)
C11-C12-H12	120	N2-C18-C17	118.0(2)
C11-C12-C13	120.0(2)	C10-C9-S1	118.89(17)
C13-C12-H12	120	N1-C9-C10	125.8(2)
C12-C13-C18	117.1(2)	N1-C9-S1	115.26(18)
C14-C13-C12	123.8(2)	C8-C7-N1	117.8(2)
C14-C13-C18	119.1(2)	C8-C7-Br1	122.79(19)
C13-C14-H14	120,2	N1-C7-Br1	119.39(17)
C15-C14-C13	119.6(2)	C7-C8-H8	125,5
C15-C14-H14	120,2	C7-C8-S1	108.92(18)
C14-C15-C16	122.0(2)	S1-C8-H8	125,5
C14-C15-Cl1	120.57(18)	C10-N2-C18	118.1(2)
C16-C15-Cl1	117.42(18)	C9-N1-C7	108.81(19)
C15-C16-H16	120,2	C8-S1-C9	89.20(11)
C17-C16-C15	119.7(2)	C16-H16	0,95

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 4. Anisotropic displacement parameters (Å²) for tbm128_0m.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U ¹¹	U ²²	U ³³	U ²³	U ¹³	U ¹²
C10	0.0136(11)	0.0113(10)	0.0146(11)	0.0027(9)	0.0003(9)	0.0010(8)
C11	0.0116(11)	0.0137(11)	0.0181(11)	0.0030(9)	-0.0002(9)	-0.0010(8)
C12	0.0105(10)	0.0155(11)	0.0182(12)	0.0044(10)	0.0042(9)	0.0029(8)
C13	0.0120(10)	0.0123(11)	0.0175(12)	0.0049(9)	0.0016(9)	0.0022(8)
C14	0.0137(11)	0.0125(11)	0.0158(11)	0.0033(9)	0.0032(9)	0.0028(8)
C15	0.0172(11)	0.0100(10)	0.0124(11)	0.0025(9)	-0.0015(9)	0.0010(8)
C16	0.0127(11)	0.0138(11)	0.0191(12)	0.0040(10)	-0.0002(9)	-0.0012(9)
C17	0.0106(10)	0.0137(10)	0.0185(12)	0.0012(9)	0.0025(9)	0.0017(9)
C18	0.0125(10)	0.0103(10)	0.0142(11)	0.0044(9)	0.0018(9)	0.0025(8)
C9	0.0113(10)	0.0105(10)	0.0173(11)	0.0042(9)	0.0010(9)	0.0017(8)
C7	0.0140(11)	0.0128(11)	0.0151(11)	0.0028(9)	-0.0025(9)	-0.0010(8)
C8	0.0168(11)	0.0139(11)	0.0149(11)	-0.0011(9)	-0.0006(9)	0.0005(9)
N2	0.0122(9)	0.0119(9)	0.0154(10)	0.0018(8)	0.0003(7)	0.0006(7)
N1	0.0131(9)	0.0137(9)	0.0152(10)	0.0028(8)	-0.0010(8)	0.0006(7)
S1	0.0112(3)	0.0166(3)	0.0180(3)	-0.0010(2)	0.0018(2)	-0.0008(2)
Cl1	0.0204(3)	0.0138(3)	0.0172(3)	-0.0019(2)	-0.0003(2)	0.0009(2)

Experimenteller Teil

Br1	0.01584(13)	0.01723(14)	0.02052(14)	-0.00093(10)	-0.00247(9)	-0.00362(9)
-----	-------------	-------------	-------------	--------------	-------------	-------------

Table 5. Hydrogen coordinates and isotropic displacement parameters (\AA^2) for tbm128_0m.

	x	y	z	U(eq)	Occupancy
H11	0.3121	-0.1575	0.2628	0.017	1
H12	0.3296	0.1830	0.3517	0.018	1
H14	0.4496	0.5350	0.4179	0.017	1
H16	0.7581	0.5812	0.3635	0.018	1
H17	0.7327	0.2407	0.2763	0.017	1
H8	0.5330	-0.7702	0.0386	0.018	1

Table 6. Torsion angles [$^\circ$] for tbm128_0m.

C10-C11-C12-C13	-0.1(3)
C10-C9-N1-C7	178.7(2)
C10-C9-S1-C8	-179.16(19)
C11-C10-C9-N1	0.7(4)
C11-C10-C9-S1	178.98(17)
C11-C10-N2-C18	0.2(3)
C11-C12-C13-C14	179.6(2)
C11-C12-C13-C18	-0.3(3)
C12-C13-C14-C15	179.1(2)
C12-C13-C18-C17	-179.6(2)
C12-C13-C18-N2	0.8(3)
C13-C14-C15-C16	1.1(3)
C13-C14-C15-C11	-179.57(17)
C13-C18-N2-C10	-0.7(3)
C14-C13-C18-C17	0.5(3)
C14-C13-C18-N2	-179.1(2)
C14-C15-C16-C17	-0.6(4)
C15-C16-C17-C18	0.1(3)
C16-C17-C18-C13	-0.1(3)
C16-C17-C18-N2	179.6(2)
C17-C18-N2-C10	179.6(2)
C18-C13-C14-C15	-1.0(3)
C9-C10-C11-C12	-179.6(2)
C9-C10-N2-C18	-179.95(19)
C7-C8-S1-C9	0.73(18)
C8-C7-N1-C9	0.3(3)
N2-C10-C11-C12	0.2(3)
N2-C10-C9-N1	-179.2(2)
N2-C10-C9-S1	-0.8(3)
N1-C9-S1-C8	-0.66(19)
N1-C7-C8-S1	-0.7(3)
S1-C9-N1-C7	0.4(2)
C11-C15-C16-C17	-179.99(18)
Br1-C7-C8-S1	177.69(12)
Br1-C7-N1-C9	-178.22(16)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

9. Literaturverzeichnis

- [1] Maloney, K. N.; MacMillan, J. B.; Kauffman, C. A.; Jensen, P. R.; DiPasquale, A. G.; Rheingold, A. L.; Fenical, W. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5422-5424.
- [2] Takaishi, S.; Tuchiya, N.; Sato, A.; Negishi, T.; Takamatsu, Y.; Matsushita, Y.; Watanabe, T.; Iijima, Y.; Haruyama, H.; Kinoshita, T.; Tanaka, M.; Kodama, K. *J. Antibiot.* **1998**, *51*, 805-815.
- [3] Tsurumi, Y.; Ueda, H.; Hayashi, K.; Takase, S.; Nishikawa, M.; Kiyoto, S.; Okuhara, M. *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 1066-1072.
- [4] Yoshimura, S.; Tsurumi, Y.; Takase, S.; Okuhara, M. *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 1073-1075.
- [5] Patt, W. C.; Massa, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1297-1300.
- [6] Bach, T.; Heuser, S. *Synlett* **2002**, 2089-2091.
- [7] George, I. R.; Lewis, W.; Moody, C. J. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 8209-8215.
- [8] Foot, J. S.; Kanno, H.; Giblin, G. M. P.; Taylor, R. J. K. *Synlett* **2002**, 1293-1295.
- [9] Audisio, D.; Messaoudi, S.; Peyrat, J.-F.; Brion, J.-D.; Alami, M. *J. Org. Chem.* **2011**, 4995-5005.
- [10] Herradura, P. S.; Pendola, K. A.; Guy, R. K. *Org. Lett.* **2000**, 2019-2022.
- [11] Sperotto, E.; van Klink, G. P. M.; de Vries, J. G.; van Koten, G. *J. Org. Chem.* **2008**, 5625-5628.
- [12] Ke, F.; Qu, Y.; Jiang, Z.; Li, Z.; Wu, D.; Zhou, X. *Org. Lett.* **2011**, 454-457.
- [13] Kondo, T.; Mitsudo, T.-A. *Chem. Rev.* **2000**, 3205-3220.
- [14] (a) Buynak, J. D.; Vogeti, L.; Doppalapudi, V. R.; Solomon, G. M.; Chen, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 1663-1666. (b) Louie, J.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11598-11599.
- [15] (a) Xu, X.-B.; Liu, J.; Zhang, J.-J.; Wang, Y.-W.; Peng, Y. *Org. Lett.* **2013**, 550-553. (b) Gomez-Benitez, V.; Baldovino-Pantaleon, O.; Herrera-Alvarez, C.; Toscano, R. A.; Morales-Morales, D. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 5059-5062.

- [16] Ley, S. V.; Thomas, A. W. *Angew. Chem.* **2003**, 5558-5607.
 Ley, S. V.; Thomas, A. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 5400-5449.
- [17] Beletskaya, I. P.; Ananikov, V. P. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 1596-1636.
- [18] Bates, C. G.; Gujadhur, R. K.; Venkataraman, D. *Org. Lett.* **2002**, 2803-2806.
- [19] Kwong, F. Y.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3517-3520.
- [20] Stille, J. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, 25, 508-524.
 Stille, J. K. *Angew. Chem.* **1986**, 98, 504-519.
- [21] Allred, G. D.; Liebeskind, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 2748-2749.
- [22] Campbell, K. N.; Ackerman, J. F.; Campbell, B. K. *J. Org. Chem.* **1950**, 15, 221-226.
- [23] Becker, H.-D. *Acta Chem. Scand.* **1962**, 16, 78-82.
- [24] Yoshikawa, K.; Kobayashi, S.; Nakamoto, Y.; Haginoya, N.; Komoriya, S.; Yoshino, T.; Nagata, T.; Mochizuki, A.; Watanabe, K.; Suzuki, M.; Kanno, H.; Ohta, T. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 8221-8233.
- [25] Turner, J. A. *J. Org. Chem.* **2000**, 55, 4744-4750.
- [26] (a) Haitinger, L.; Lieben, A. *Mh. Chem.* **1885**, 6, 279. (b) Heyns, K.; Vogelsang, G. *Chem. Ber.* **1954**, 87, 1377-1384.
- [27] Papahatjis, D. P.; Nahmias, V. R.; Nikas, S. P.; Schimpfen, M.; Makriyannis, A. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 4091-4099.
- [28] Meghani, P.; Joule, J. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1988**, 1-8.
- [29] Lang, R.; Schörwerth, A.; Polborn, K.; Ponikvar, W.; Beck, W.; Severin, T.; Severin, K. *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1999**, 625, 1384-1390.
- [30] Sadek, K. U.; Mourad, A.-F. E.; Abd-Elhafeez, A. E.; Elnagdi, M. H. *Synthesis*, **1983**, 739-741.
- [31] Comins, D. L.; Dehghani, A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6299-6302.
- [32] Jayashankara, V. P.; Premsai Rai, N.; Mohana Raju, K.; Arunachalam, P. N. *Synlett* **2009**, 2338-2340.
- [33] Negishi, E. *Acc. Chem. Res.* **1982**, 15, 340-348.
- [34] Kinzel, T.; Zhang, Y.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 14073-14075.

- [35] O'Malley, M., M.; Damkaci, F.; Kelly, T. R. *Org. Lett.*, **2006**, 8, 2651–2652.
- [36] Farard, J.; Logé, C.; Pfeiffer, B.; Lesur, B.; Duflos, M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 5729-5732.
- [37] Wengryniuk, S. E.; Weickgenannt, A.; Reiher, C.; Strotman, N. A.; Chen, K.; Martin Eastgate, M. D.; Baran, P. S. *Org. Lett.* **2013**, 792-795.